




OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 26079

To cite this version:

Lagarde, Alexis . *Pertinence de l'utilisation des antiparasitaires externes à base de plantes chez les carnivores domestiques*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2020, 166 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

**LA PERTINENCE DE L'UTILISATION DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES A BASE DE PLANTES
CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES**

THESE
pour obtenir le
grade de
DOCTEUR
VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue
publiquement devant l'Université Paul-
Sabatier de Toulouse*

par

Alexis LAGARDE

Né, le 19 septembre 1994 à Limoges (87)

**Directeur de thèse : M. Jean-Philippe
JAEG**

JURY

PRESIDENT :
M. Nicolas FABRE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESSEURS :
M. Jean-Philippe JAEG
M. Philippe GUERRE

Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation ECOLE
NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie - Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1^o CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2^o CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

PROFESSEURS CERTIFIES DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LHERMIE Guillaume**, *Economie de la santé animale*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophtalmologie*
Mme **ROMANOS Lola**, *Pathologie des ruminants*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*
M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

Remerciements

À Monsieur le Professeur Nicolas Fabre

Professeur des Universités à la Faculté de Pharmacie de Toulouse, service de Pharmacognosie, Botanique et Mycologie.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse. Qu'il reçoive ici l'expression de mes hommages les plus respectueux.

À Monsieur le Docteur Jean-Philippe JAEG

Maître de conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse en pharmacie et toxicologie.

Pour m'avoir guidé dans le choix de cette thèse, pour son implication dans l'encadrement et l'élaboration de ce travail ainsi que pour sa grande disponibilité. Qu'il trouve ici l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Philippe GUERRE

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, pharmacie et toxicologie.

Pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	12
LISTE DES FIGURES	13
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES ANNEXES	16
INTRODUCTION	18
PARTIE 1 : MISE EN CONTEXTE, ETAT DES LIEUX DE LA PHYTOTHERAPIE VETERINAIRE ET IMPORTANCE DE LA LUTTE CONTRE LES ECTOPARASITES.	20
1. PRESENTATION GENERALE DE LA PHYTOTHERAPIE	20
1.1 Définition.....	20
1.2 Généralités et concepts.....	20
1.2.1 Historique et usage de la phytothérapie	20
1.2.2 Approche et démarche en phytothérapie	21
2. PLACE DE LA PHYTOTHERAPIE EN MEDECINE VETERINAIRE	22
2.1 Usage historique de la phytothérapie en médecine vétérinaire.....	22
2.2 Usage actuel de la phytothérapie en médecine vétérinaire.....	22
3. LUTTE CONTRE LES ECTOPARASITES EN MEDECINE VETERINAIRE ET INTERET DE L'UTILISATION DES SUBSTANCES ACTIVES VEGETALES	23
3.1 Importance des ectoparasitoses en médecine vétérinaire	23
3.1.1 Prévalence	23
3.1.2 Économie	23
3.1.3 Santé animale et santé publique : maladies vectorielles.....	23
3.2 Place de la phytothérapie dans la lutte antiparasitaire	25
3.2.1 Propriétés insecticides et répulsives des substances végétales	25
3.2.2 Usage historique et moderne des plantes dans la lutte antiparasitaire	25
4. CADRE LEGISLATIF DE LA PHYTOTHERAPIE ET DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES VETERINAIRES	27
4.1 Législation du médicament vétérinaire à base de plantes.....	27
4.1.1 Définition du médicament vétérinaire.....	27
4.1.2 Autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire :	28
4.1.3 Définition du médicament à base de plantes	29
4.1.4 Allègement du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour le médicament vétérinaire à base de plantes	30
4.2 Législation des antiparasitaires externes vétérinaires.....	31
4.2.1 Antiparasitaire externe.....	31
4.2.2 Médicament antiparasitaire	31
4.3 Législation relative aux biocides antiparasitaires	32
4.3.1 Définition des produits biocides	32

4.3.2	Cadre légal des produits biocides	32
4.3.3	Les catégories de biocides utilisées en médecine vétérinaire :	33
4.3.4	Évaluation des substances actives biocides	35
4.3.5	Évaluation des produits biocides contenant des substances actives approuvées	36
4.4	<i>Discussion sur la législation des produits biocides, introduction de la notion de « produits frontières »</i>	38

PARTIE 2 : CARACTERISTIQUE DES ANTIPARASITAIRES A BASE DE PLANTES DU MARCHÉ ET ETUDE DE L'EFFICACITE ET DE LA TOXICITE DES SUBSTANCES ACTIVES VEGETALES ENTRANT DANS LEUR COMPOSITION

..... 40

1.	PRESENTATION DES ANTIPARASITAIRES REPULSIFS EXTERNES A BASE DE PLANTES POUR ANIMAUX DE COMPAGNIE COMMERCIALISES EN FRANCE.....	40
1.1	<i>Circuit de distribution</i>	40
1.2	<i>Recensement des principaux produits</i>	41
1.3	<i>Espèces ciblées par ces antiparasitaires répulsifs</i>	52
1.4	<i>Formes d'application et durée d'action</i>	53
1.4.1	Durée d'action des pipettes répulsives.....	54
1.4.2	Durée d'action des colliers répulsifs :	54
1.4.3	Durée d'action des autres types de formes d'application (spray, shampooing, poudre etc.)	54
1.5	<i>Composition des antiparasitaires externes à base de plantes</i>	54
1.5.1	Substances actives végétales	54
1.5.2	Substances actives de synthèses	56
1.5.3	Autres ingrédients entrant dans la composition des biocides antiparasitaires	57
1.6	<i>Prix moyen des antiparasitaires répulsifs</i>	58
2.	SYNTHESE DES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR L'EFFICACITE ET LA TOXICITE DU GERANIOL	59
2.1	<i>Présentation de la molécule</i>	59
2.2	<i>Efficacité contre les ectoparasites d'intérêt vétérinaire</i>	60
2.2.1	Moustiques et phlébotomes.....	60
2.2.2	Acariens (tiques et agents de gale)	62
2.2.3	Puces.....	65
2.2.4	Conclusion partielle	66
2.3	<i>Mode d'action du géranol</i>	66
2.4	<i>Données bibliographiques concernant la toxicité du géranol chez les animaux de compagnie</i>	66
2.4.1	Informations toxicologiques générales.....	66
2.4.2	Identification des dangers	67
2.4.3	Rapport de cas d'intoxications au géranol dans l'espèce féline	67
3.	SYNTHESE DES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR L'EFFICACITE ET LA TOXICITE DE L'HUILE ESSENTIELLE DE LAVANDIN	70
3.1	<i>Présentation de l'huile essentielle de lavandin</i>	70
3.2	<i>Composition et substances actives de l'huile essentielle de lavandin</i>	70
3.2.1	Profil chimique.....	70

3.2.2	Principales substances actives	72
3.3	<i>Efficacité répulsive et insecticide de l'huile essentielle de lavandin sur les divers ectoparasites d'intérêt en médecine vétérinaire des animaux de compagnie</i>	73
3.4	<i>Efficacité de l'huile essentielle de lavande contre les ectoparasites d'intérêt en médecine vétérinaire</i> 74	
3.4.1	Efficacité contre les moustiques et phlébotomes :	75
3.4.2	Efficacité contre les tiques :	76
3.4.3	Efficacité contre les poux	77
3.5	<i>Efficacité du linalol contre les ectoparasites d'intérêt en médecine vétérinaire</i>	77
3.5.1	Efficacité contre les moustiques et phlébotomes :	78
3.5.2	Efficacité contre les tiques	79
3.5.3	Efficacité contre les puces	80
3.5.4	Efficacité contre <i>Psoroptes cuniculi</i>	81
3.6	<i>Mode d'action de l'huile essentielle de lavandin sur les arthropodes</i>	82
3.7	<i>Conclusion sur l'efficacité de l'huile essentielle de lavandin contre les ectoparasites d'intérêt vétérinaire</i>	83
3.8	<i>Données bibliographiques concernant la toxicité de l'huile essentielle de lavandin</i>	84
3.8.1	Informations toxicologiques :	84
3.8.2	Identification des dangers :	84
3.8.3	Cas d'intoxication au linalol chez le chat	84
4.	SYNTHESE DES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR L'EFFICACITE ET LA TOXICITE DE L'EXTRAIT DE MARGOUSIER	86
4.1	<i>Présentation de la substance</i>	86
4.1.1	Origine et usages traditionnels	86
4.1.2	Définition de l'extrait de margousier	87
4.1.3	Caractéristiques et composition de l'extrait de graines de margousier	87
4.1.4	Substances à effet insecticide ou répulsif dans l'extrait de margousier	88
4.1.5	Propriétés et mode d'action de l'extrait de margousier	90
4.2	<i>Efficacité de l'extrait de graine de margousier contre les ectoparasites d'intérêt en médecine vétérinaire</i>	91
4.2.1	Acariens (tiques, aoûtats et agents de gale)	93
4.2.2	Puces : <i>Ctenocephalides felis</i>	95
4.2.3	Moustiques et phlébotomes	97
4.2.4	Poux	99
4.2.5	Conclusion sur l'efficacité de l'extrait de margousier contre les ectoparasites d'intérêt vétérinaire	99
4.3	<i>Données bibliographiques concernant la toxicité des extraits de margosa</i> :	100
4.3.1	Informations toxicologiques	100
4.3.2	Identification des dangers	101
4.3.3	Description de cas d'intoxication à l'extrait de margousier chez le chat	101
5.	DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES SUR L'EFFICACITE ET LA TOXICITE DE L'EXTRAIT DE PYRETHRE CONTRE LES ECTOPARASITES D'INTERET VETERINAIRE	104

5.1	<i>Présentation de la substance</i>	104
5.1.1	Pyrèthre et pyréthrinés	104
5.1.2	Présentation de la plante, <i>Chrysanthemum (=Tanacetum) cinerariifolium</i>	104
5.1.3	Historique, mode d'extraction et usages du pyrèthre	105
5.1.4	Composition et substances actives du pyrèthre	106
5.2	<i>Mode d'action des pyréthrinés</i>	107
5.3	<i>Efficacité du pyrèthre contre les ectoparasites d'intérêt en médecine vétérinaire</i>	108
5.3.1	Moustiques	108
5.3.2	Tiques et autres acariens	109
5.3.3	Puces.....	110
5.3.4	Conclusion sur l'efficacité de l'extrait de pyrèthre contre les ectoparasites d'intérêt vétérinaire	110
5.4	<i>Données bibliographiques concernant la toxicité des pyréthrinés et pyréthroïdes</i>	111
5.4.1	Informations toxicologiques	111
5.4.2	Intoxications aux pyréthrinés et pyréthroïdes	111

PARTIE 3 : DISCUSSION AUTOUR DE L'UTILISATION DES ANTIPARASITAIRES EXTERNES A BASE DE PLANTES DU COMMERCE DANS LE CADRE DE LA LUTTE CONTRE LES ECTOPARASITES DES ANIMAUX DOMESTIQUES..... 115

1.	EFFICACITE DES PRODUITS BIOCIDES REPULSIFS A BASE DE PLANTES POUR ANIMAUX DE COMPAGNIE	115
1.1	<i>Distribution et biodisponibilité des antiparasitaires à base de plantes appliqués par voie cutanée :</i> 116	
1.1.1	Types d'effets	116
1.1.2	Influence de la formulation du produit.....	117
1.1.3	Influence du type de peau testée	118
1.2	<i>Durée d'action et stabilité</i>	118
1.3	<i>Dose et concentration des substances actives dans les biocides répulsifs :</i>	120
1.4	<i>Interaction entre les substances</i>	121
1.5	<i>Conclusion sur l'efficacité des produits biocides répulsifs à base de plantes pour animaux de compagnie</i>	122
2.	DISCUSSION AUTOUR DE LA FRONTIERE ENTRE MEDICAMENTS ANTIPARASITAIRES VETERINAIRE ET BIOCIDES ANTIPARASITAIRES REPULSIFS POUR ANIMAUX DE COMPAGNIE	123
2.1	<i>Présentation explicite des antiparasitaires répulsifs à base de plantes</i>	124
2.2	<i>Présentation implicite des antiparasitaires répulsifs à base de plantes</i>	124
2.2.1	Effet uniquement répulsif non clairement évoqué.....	124
2.2.2	Indications pouvant laisser penser à un effet insecticide	125
2.1.3	Forme galénique, indications de traitement et posologie	126
2.1.4	Logos, marques ou mentions à connotations vétérinaires ou pharmaceutiques	126
2.2	<i>Mentions litigieuses relatives à la réglementation sur l'étiquetage et la publicité des biocides</i>	128
2.2.1	Mentions d'étiquetage ou publicitaires non autorisées pour les produits biocides.....	128
2.2.2	Affichage des dangers.....	130
2.3	<i>Conclusion produits frontière et mentions litigieuses</i>	130

3. CIRCUITS DE DISTRIBUTIONS ET ROLE DU CONSEIL DES VETERINAIRES.....	131
3.1 <i>Rôle des distributeurs dans l'information du public sur les propriétés des biocides répulsifs à base de plantes</i>	131
3.2 <i>Un circuit de distribution qui exclut les vétérinaires</i>	132
3.3 <i>En tant que vétérinaire, que conseiller aux propriétaires désireux d'utiliser ces produits ?</i>	132
CONCLUSION	134
BIBLIOGRAPHIE	136
ANNEXES	156
RESUME	166

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANMV : Agence Nationale du Médicament vétérinaire

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation et de l'environnement

CL₅₀ / DL₅₀ : Concentration / dose létale médiane, indicateur utilisé en toxicologie et qui correspond à la dose ou concentration d'une substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée

C.N.I.T.V : Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires

ECHA : Agence Européenne des produits chimiques

INRS : Institut national de recherche et de sécurité

LMR : Limite maximale de résidus acceptables

NOAEL : Dose sans effet nocif observable (No Observable Adverse Effect Level), c'est un indicateur utilisé en toxicologie qui correspond à la dose la plus élevée d'une substance chimique ne produisant aucun effet nocif observable sur une population animale donnée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SIMMBAD : Système informatique de mise sur le marché des biocides, plateforme en ligne pour la déclaration des produits biocides, cogérée par le ministère de l'environnement et l'ANSES.

TP : Type de produit biocide

UVCB : Substance de composition inconnue ou variable, produit de réaction complexe ou de matériels biologiques

VPIS : Centre antipoison vétérinaire de Londres (*Veterinary Poisons Information Service*)

Liste des figures

Figure 1 : Graphique représentant le nombre d'études publiées au cours du temps dans la littérature scientifique concernant les mots clefs « huiles essentielles », « tiques » et « répulsif »	p.26
Figure 2 : Répartition du chiffre d'affaire (TTC) entre les différents circuits de distributions du marché de l'animal de compagnie, hors vétérinaires et pharmacies sur l'année 2017 d'après une étude les Echos	p.40
Figure 3 : Proportions des différentes formes galéniques d'antiparasitaires externes à base de plantes commercialisées en France parmi les produits biocides recensés	p.53
Figure 4 : Proportions des différentes associations de substances actives végétales dans les colliers et pipettes biocides antiparasitaires recensés	p.55
Figure 5 : Visuel d'un emballage d'antiparasitaire pour chaton à base d'IR3535 et d'extraits de margousier. (Illustration tirée du site fabricant www.beaphar.com)	p.57
Figure 6 : Identification et structure chimique du Géraniol.....	p.59
Figure 7 : Dispositif expérimental utilisé dans la partie évaluation <i>in vitro</i> de l'étude de Bissinger et al. 2013.....	p.64
Figure 8 : Résultats de l'expérience de Bissinger et al. 2013 testant <i>in vitro</i> l'efficacité répulsive du géraniol contre les tiques du genre <i>Dermacentor</i> et <i>Rhipicephalus</i>	p.64
Figure 9 : Principaux composants des huiles essentielles de lavandin issues des cultivars <i>Abrialis</i> et <i>Grosso</i>	p.71
Figure 10 : Identification et structure chimique du linalol.....	p.72
Figure 11 : Graphique représentant le pourcentage de nymphes <i>Ixodes ricinus</i> repoussées en fonction de la dose appliquée de 10 substances testées sur peau humaine.....	p.74
Figure 12 : Résultat de l'expérience de Müller évaluant l'efficacité répulsive des vapeurs de bougies à base de substances végétales en intérieur.....	p.79
Figure 13 : Résultats de l'étude de Perruci et al. 1997 concernant l'efficacité thérapeutique <i>in vivo</i> de différentes concentrations de linalol utilisées en traitement topique contre la gale d'oreille du lapin causée par <i>Psoroptes cuniculi</i>	p.82
Figure 14 : Pictogramme SGH07	p.84
Figure 15 : Margousier et ses différents composants utilisés en médecine traditionnelle.....	p.86
Figure 16 : Structure chimique de la molécule d'azadirachtine (C ₃₅ H ₄₄ O ₁₆).....	p.88
Figure 17 : Résultats de l'expérience menée <i>in vivo</i> par Guerini et Kriticos, 1998.....	p.96

Figure 18 : Fleur de <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i> fraîches (a) et capitules séchées (b).....	p.104
Figure 19 : Structure chimique des six pyréthrine synthétisées par <i>Chrysanthemum cinerariifolium</i>	p.106
Figure 20 : Emballages de deux biocides TP19 à base de plantes n’indiquant pas clairement un effet répulsif sur leur présentation avant.....	p.125
Figure 21 : Exemple d’un produit biocide répulsif commercialisé en France affichant la mention « Insectifuge naturel ».....	p.130

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Principaux ectoparasites du chien et du chat et maladies vectorielles potentiellement transmises par ces arthropodes en Europe	p. 24
Tableau 2 : Liste non exhaustive des produits biocides à action répulsives pour animaux de compagnies vendus en France et enregistrés sur le site SIMMBAD et leurs principales caractéristiques (mise à jour octobre 2019)	p. 41
Tableau 3 : Valeurs médianes et extrêmes des concentrations des substances actives / extraits de plante entrant dans la composition dans les antiparasitaires externes à base de plantes recensés	p. 56
Tableau 4 : Principaux signes observés lors d'intoxication au géraniol dans l'espèce féline, d'après les données récoltées par le C.N.T.I.V entre 2008 et 2009	p. 68
Tableau 5 : Comparaison des principaux composés de deux essences de lavandes d'après (Fakhari et al., 2005 ; Tisserand, Young, 2013)	p. 75
Tableau 6 : Concentration de linalol entraînant 50% de mortalité in vitro sur les différents stades de développement de <i>C. felis</i> d'après Hink et al., 1988.....	p. 80
Tableau 7 : Composés chimiques extraits à partir de différentes parties d' <i>Azadirachta indica</i> , d'après Saleem et al. 2018	p.89
Tableau 8 : Sensibilité des principaux ordres d'insectes à l'effet anti-gorgement de l'azadirachtine.....	p.91
Tableau 9 : Synthèse des principaux résultats concernant l'effet répulsif de l'extrait de margousier contre les moustiques d'après la littérature scientifique.....	p.98
Tableau 10 : Signes cliniques de 88 chats suspectés d'intoxication à l'huile de margousier rapportées par le centre vétérinaire antipoison de Londres (VPIS).....	p.102
Tableau 11 : Signes cliniques rapportés dans 286 cas d'intoxication à la perméthrine chez le chat par le centre antipoison vétérinaire de Londres.....	p.113
Tableau 12 : Dose efficace contre les tiques et moustiques de diverses substances actives végétales comparée à la dose médiane estimée après application d'une pipette antiparasitaire à base de plantes du commerce.....	p.120
Tableau 13 : Exemples de mentions (autorisées ou non) relevées sur les emballages d'antiparasitaires répulsifs à base de plantes vendus en France.....	p.129

Liste des annexes

Annexe 1 : Types de produits biocides et leur description extrait de l'Annexe V du règlement (UE) No.528/2012p. 146

Annexe 2 : Liste des substances actives approuvées dans les produits biocides TP19 au 01/05/2019..... p. 150

Annexe 3 : Exemples d'allégations de produits « frontières » confèrent ou non le statut de médicament par présentation selon l'ANMVp. 151

Annexe 4 : Détail du protocole expérimental in vitro testant l'efficacité d'une pipette antiparasitaire à base de margosa réalisé par le laboratoire Ladybel.....p. 152

Introduction

La phytothérapie est une pratique traditionnelle largement répandue à travers le monde qui désigne l'utilisation de plantes ou d'extraits de plantes pour prévenir ou traiter diverses affections. L'Homme y a recourt depuis l'ère paléolithique, et les premières traces d'utilisations sur les animaux domestiques remontent à 6 000 ans avant J.C. Pendant longtemps, les végétaux représentaient la principale source de substances actives pour lutter contre les parasites, que ce soit en agriculture ou en médecine humaine et vétérinaire, mais leur utilisation dans les pays occidentaux est tombée en désuétude à partir des années 1930 avec le développement des premiers insecticides de synthèse.

Cependant, de nouveaux enjeux liés à l'utilisation des molécules de synthèses sont apparus, tels que la lutte contre les organismes résistants ou la préservation de l'environnement et de la biodiversité. Ainsi, associé à un scepticisme grandissant concernant la chimie de synthèse, on note depuis quelques années un net regain d'intérêt pour les alternatives « naturelles ». Suivant cette même tendance, la phytothérapie se développe également en médecine vétérinaire avec une demande croissante aussi bien de la part des éleveurs en agriculture biologique que des propriétaires de carnivores domestiques.

C'est dans ce contexte que j'ai décidé de m'intéresser à l'utilisation des antiparasitaires externes à base de plantes chez les animaux de compagnie. Parce qu'ils sont vendus hors du circuit vétérinaire et qu'ils utilisent un statut différent de celui des médicaments, ces produits sont peu connus des vétérinaires. Cette thèse a donc pour but de synthétiser les données de la littérature au sujet des antiparasitaires à base de plantes du commerce et d'évaluer la pertinence de leur usage dans le cadre de la lutte antiparasitaire des animaux de compagnie afin de fournir aux vétérinaires praticiens des informations clés concernant la législation, l'efficacité et la toxicité de ces produits.

Dans un premier temps, ce travail dresse un état des lieux de la phytothérapie vétérinaire, détaille sa place dans la lutte antiparasitaire et décrit le cadre législatif dans lequel elle évolue. Il établit ensuite un inventaire non exhaustif des principaux antiparasitaires externes à base de plantes commercialisés en France avant synthétiser les principales données de la littérature concernant l'efficacité et la toxicité des substances actives végétales entrant dans la composition de ces antiparasitaires. Enfin, il aborde de façon critique les différents

aspects liés la commercialisation, l'utilisation et la législation de ces produits avant de discuter de la pertinence de leur usage dans le cadre de la lutte antiparasitaire vétérinaire.

Partie 1 : Mise en contexte, état des lieux de la phytothérapie vétérinaire et importance de la lutte contre les ectoparasites.

1. Présentation générale de la phytothérapie

1.1 Définition

Le terme phytothérapie, formé à partir de la racine grecque « phyto » signifiant plante et de « therapeia » pour traitement, désigne la pratique visant à traiter ou prévenir les maladies par l'usage des plantes. Elle englobe l'utilisation de plantes entières ou de parties de plantes seulement (fleurs, tiges, racines, bourgeons), aussi bien sous forme fraîche que de divers extraits tels que les infusions (extraits aqueux), les teintures mères (extraits alcooliques), les essences ou les huiles essentielles (Larousse, 2006). Cette définition englobe aussi l'aromathérapie qui est l'utilisation d'essences et d'huiles essentielles dans un but thérapeutique.

1.2 Généralités et concepts

1.2.1 Historique et usage de la phytothérapie

La phytothérapie est une des formes les plus anciennes de médecine utilisée par l'Homme. Les premières traces de son utilisation remontent à l'ère paléolithique avec la découverte de plantes médicinales dans des sépultures veilles de plus de 60 000 ans (Wynn, Fougere, 2006b). Elle a depuis été utilisée par de nombreux peuples et civilisations à travers le monde et continue à l'être aujourd'hui.

Pour cette raison, elle est reconnue en tant que médecine traditionnelle par l'OMS, et constitue une des première forme d'accès aux soins de santé pour près de 70% de la population mondiale (OMS, 2004), notamment dans les pays en voie de développement (Ekor, 2014). Mais son usage ne se cantonne pas uniquement aux pays émergents, les pays occidentaux connaissent une longue tradition d'utilisation des plantes médicinales, et on note depuis quelques années un spectaculaire regain d'intérêt dans ces pays-là. En France par exemple, environ 75% de la population déclare avoir déjà eu recours au moins une fois à la phytothérapie (OMS, 2002).

1.2.2 Approche et démarche en phytothérapie

La phytothérapie se base sur une approche qui se distingue de celle la médecine classique et elle ne s'utilise pas de la même manière qu'on utilise les médicaments pharmacologiques conventionnels. En effet, elle revendique une approche « holistique », c'est-à-dire déclarant examiner l'individu dans sa « globalité », y compris son histoire et mode de vie. La mise en place d'un traitement phytothérapique se veut individualisé et cherche à s'adapter le plus possible aux caractéristiques uniques de chaque patient (Wynn, Fougere, 2006c). Les traitements phytothérapiques visent une action préventive ou curative contre les maladies, et leur utilisation se fait la plupart du temps en complément des soins classiques (Wynn, Fougere, 2006a).

La phytothérapie traditionnelle se base sur l'utilisation de substances végétales formant un *totum*, c'est-à-dire « *un ensemble moléculaire complexe et cohérent* » (Morel, 2008). Le mode d'action revendiqué par la phytothérapie est similaire à celui des médicaments de synthèse, les composés végétaux agissant sur les mêmes récepteurs pharmacologiques. Cependant, la multitude de substances actives contenues dans les extraits de plante présenteraient entre elles des effets additifs ou synergiques, procurant au *totum* une action différente de l'utilisation d'un seul de ses actifs isolés. C'est cette interaction entre les actifs végétaux qui justifierait l'efficacité et le peu d'effets indésirables des traitement phytothérapiques (Wynn, Fougere, 2006c), qui bénéficieraient de l'antagonismes des composés toxiques et de la diminution des doses nécessaires grâce aux effets additifs et synergiques.

Du fait qu'elle regroupe diverses pratiques qui ne sont pas toutes validées scientifiquement, la phytothérapie est parfois qualifiée de médecine « non-conventionnelle ». Elle prend néanmoins une place de plus en plus importante en médecine avec le développement de spécialités médicamenteuses phytothérapiques. Cependant, la validation scientifique de ces médicaments est rendue difficile par le fait que les préparations à base de plantes ont un profil chimique complexe et variable avec des effets multi-cibles. En effet, contrairement au médicament conventionnel dont le développement est basé sur l'isolement, la quantification et l'évaluation des effets de quelques substances actives bien caractérisées (que celles-ci soient d'origine végétale ou de synthèse), les spécialités utilisées en

phytothérapie contiennent un mélange de substances actives qui ne sont pas toutes connues ni dosées.

2. Place de la phytothérapie en médecine vétérinaire

2.1 Usage historique de la phytothérapie en médecine vétérinaire

Les racines de la phytothérapie vétérinaire remontent aux alentours de 6000 ans av. JC., peu de temps après que les hommes aient commencé à maîtriser la domestication et la pratique de l'élevage. Les premières traces écrites évoquant l'usage de plantes pour traiter le bétail remontent à l'antiquité. Par exemple, le « *Rig veda* », livre de médecine ayurvédique indienne datant de 4500 à 1600 av. J-C. mentionne l'usage de plantes pour soigner les hommes et les animaux. Le « *Nakul Samhita* » écrit durant la même période est sans doute le premier traité écrit de médecine vétérinaire par les plantes. (Wynn, Fougere, 2006b). La phytothérapie a ensuite été utilisée à toutes les époques et dans toutes les régions du monde pour traiter les animaux, c'est une pratique qui présente de grandes disparités tant en variété de plantes utilisées que dans la diversité incroyable de pratiques entre les différentes populations.

2.2 Usage actuel de la phytothérapie en médecine vétérinaire

La médecine vétérinaire traditionnelle par les plantes est encore beaucoup utilisée dans les pays en voie de développement (Lans, 2011) en raison du manque d'accès à la médecine conventionnelle souvent trop onéreuse (Katerere, Luseba, 2010). Dans les pays occidentaux, la phytothérapie a été largement utilisée depuis la fondation des sciences vétérinaires par Claude Bourgelat au cours du 18^{ème} siècle puis jusqu'au début du 20^{ème} siècle avant d'être peu à peu délaissée au profit du développement des médicaments de synthèse (Wynn, Fougere, 2006b).

Depuis une vingtaine d'années cependant, la phytothérapie prend une place de plus en plus importante en médecine vétérinaire avec par exemple la fondation de la première association de phytothérapie vétérinaire (*Veterinary Botanical Medicine Association*) au début des années 2000. Cette nouvelle tendance a été mise en évidence de façon nette par une étude qui a enquêté auprès de 2675 vétérinaires autrichiens, allemands et suisses (Hahn et al., 2005). En effet l'étude révèle que plus de trois quarts des vétérinaires canins ont recours à des produits à base de plantes dans leur pratique. L'utilisation de ces produits se fait surtout

dans le cadre de maladies chroniques en tant qu'adjuvant à la thérapie classique. Les auteurs expliquent l'augmentation de l'utilisation des traitements de phytothérapie en médecine vétérinaire par leur peu d'effets indésirables et leur très bonne acceptation par les propriétaires. Le principal frein à leur usage par les vétérinaires est le manque d'informations et de connaissances scientifiques les concernant.

3. Lutte contre les ectoparasites en médecine vétérinaire et intérêt de l'utilisation des substances actives végétales

3.1 Importance des ectoparasitoses en médecine vétérinaire

3.1.1 Prévalence

Les affections cutanées dues aux parasites externes, appelées ectoparasitoses, sont un des motifs de consultation les plus fréquents en médecine des carnivores domestiques (Guaguère, Beugnet, 2008). L'infestation par les puces est la plus courante en Europe, avec une prévalence estimée entre 5 et 10% (Beugnet, Franc, 2012). En seconde position on retrouve l'infestation par les tiques, mais de nombreux autres arthropodes sont susceptible de parasiter les animaux de compagnie (Beugnet, Franc, 2012). Les principaux ectoparasites d'intérêt en médecine vétérinaire des animaux de compagnie sont présentés dans le Tableau n°1.

3.1.2 Économie

Outre leur prévalence élevée, les affections parasitaires externes sont également importantes d'un point de vue économique. En effet, leur contrôle nécessite de recourir à l'usage de produits antiparasitaires, et ceux-ci représentent le principal segment de revenus du marché des médicaments pour animaux compagnies, segment en pleine expansion, qui enregistre la plus forte progression sur ces dix dernières années au niveau mondial (Crosia, 2011) De plus, les antiparasitaires externes sont la catégorie d'antiparasitaires les plus vendus (Belais, 2019), en France ils représentent 75% des ventes totales d'antiparasitaires pour chiens et chat (Beugnet, Franc, 2012).

3.1.3 Santé animale et santé publique : maladies vectorielles

En plus de provoquer des troubles cutanés capables d'altérer significativement les conditions de vie des animaux, les ectoparasites sont responsables de la transmission de

maladies vectorielles (voir Tableau 1). Ces maladies ont une importance majeure en médecine vétérinaire de par leur haute pathogénicité ou leur diagnostic parfois difficile à mettre en œuvre. Plusieurs d'entre elles sont en plus des zoonoses comme la leishmaniose ou la borréliose de Lyme. La lutte antiparasitaire a donc aussi un rôle de santé publique, l'infection pouvant persister chez les animaux atteints, ceux-ci se comportant comme des réservoirs d'agents pathogènes (ESCCAP, 2011).

NOM DE LA PARASITOSE	ESPECES D'ARTHROPODES	AGENTS PATHOGENES POTENTIELLEMENT TRANSMIS - en gras les agents potentiellement zoonotiques -
Pulicose (puces)	<i>Ctenocephalides felis</i> <i>Ctenocephalides canis</i>	<i>Dipylidium caninum</i> (dipylidiose), <i>Bartonella henselae</i> (maladie des griffes du chat), <i>Rickettsia felis</i>
Phthirioses (poux)	<u>Poux piqueurs :</u> <i>Linognathus setosus</i> (chien) <u>Poux broyeurs :</u> <i>Trichodectes canis</i> (chien) <i>Felicola subrostratus</i> (chat)	<i>Dipylidium caninum</i> (dipylidiose)
Piqûres de phlébotomes	<i>Phlebotomus</i> spp.	<i>Leishmania infantum</i> (leishmaniose)
Piqûre de moustiques	<i>Culex</i> spp. <i>Aedes</i> spp. <i>Anopheles</i> spp.	<i>Dirofilaria immitis</i> - <i>Dirofilaria repens</i> (Dirofilarioses), <i>Acanthocheilonema</i> spp. (Filariose)
Infestation par les tiques	<i>Dermacentor reticulatus</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Ixodes ricinus</i>	<i>Borrelia burgdorferi</i> (maladie de Lyme = borréliose), <i>Babesia</i> spp, (piroplasmose, babésiose), <i>Hepatozoon</i> spp.(hépatozoonose), <i>Ehrlichia canis</i> / <i>Anaplasma platys</i> (ehrlichiose, anaplasmose), <i>Rickettsia</i> spp. (rickettsiose) , <i>Flavivirus</i> (encéphalite à tiques)
Gale des oreilles	<i>Otodectes cynotis</i>	
Gales térébrantes	<i>Sarcoptes scabiei</i> (chien) <i>Notoedres cati</i> (chat)	
Démodicie	<i>Demodex cati</i> <i>Demodex canis</i>	
Cheyletielliose	<i>Cheyletiella yasguri</i> (chien) <i>Cheyletiella blackei</i> (chien)	
Trombiculose (aoûtats)	<i>Trombicula autumnalis</i>	

Tableau 1 : Principaux ectoparasites du chien et du chat et maladies vectorielles potentiellement transmises par ces arthropodes en Europe.

D'après les données de (ESCCAP, 2011 ; Beugnet, Franc, 2012)

Enfin, les lésions cutanées causées par les morsures des parasites externes entraînent des démangeaisons chez l'animal qui est un signe facilement repérable par les propriétaires d'animaux domestiques, et généralement source d'inquiétudes. Pour toutes les raisons évoquées ci-dessus, la lutte antiparasitaire tient une place majeure en médecine vétérinaire.

3.2 Place de la phytothérapie dans la lutte antiparasitaire

3.2.1 Propriétés insecticides et répulsives des substances végétales

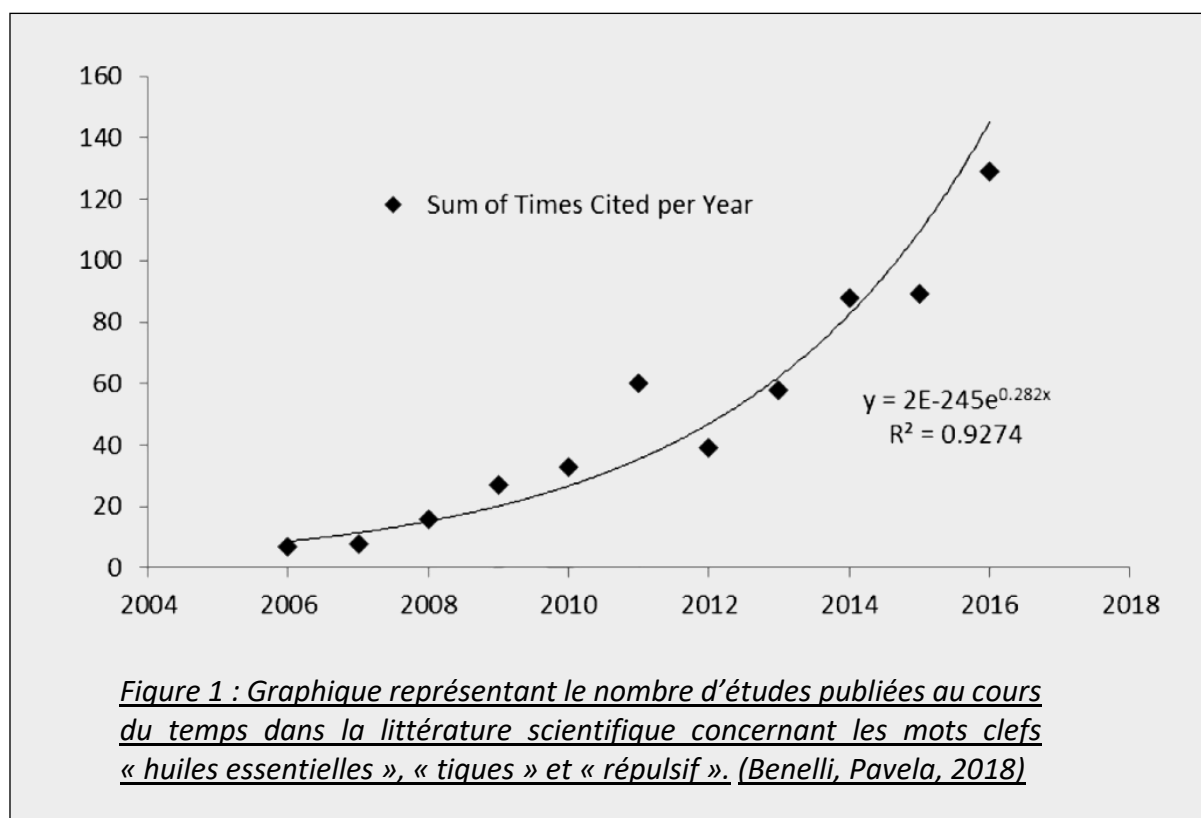
Beaucoup de plantes synthétisent des composés chimiques qui leur permettent de lutter contre divers organismes phytophages (microorganismes, arthropodes, vertébrés etc.). Ces molécules, produites de façon très spécifique et ne participant pas directement aux processus vitaux de la plante sont qualifiées de métabolites secondaires (Académie Nationale de Pharmacie, 2017). Ces métabolites secondaires appartiennent essentiellement à trois grandes catégories qui sont les composés azotés tels que les alcaloïdes, les terpènes et enfin les phénols (tanins et flavonoïdes par exemple)(Maia, Moore, 2011). De nombreuses études (Talbert, Wall, 2012 ; Rosado-Aguilar et al., 2017 ; Goode et al., 2018) ont montré qu'elles pouvaient agir de façon ciblée sur diverses espèces d'arthropodes par inhibition de l'alimentation, inhibition de la synthèse de la chitine (constituant majeur de la cuticule des insectes), par altération de la croissance et des fonctions reproductrices ou en affectant le comportement et agir comme répulsifs. Bien que la fonction primaire de ces métabolites soit la défense contre les insectes qui s'attaquent aux végétaux, beaucoup ont également montré une efficacité contre des arthropodes hématophages tels que les moustiques. Certains auteurs (Maia, Moore, 2011), avancent que cette sensibilité pourrait être un reliquat de leurs ancêtres phytophages desquels ils ont évolué.

3.2.2 Usage historique et moderne des plantes dans la lutte antiparasitaire

Ces propriétés sont la raison pour laquelle les hommes ont depuis longtemps développés des préparations à base de plantes afin de se protéger eux-mêmes, leur bétail et leur cultures des parasites (Semmler et al., 2014). En effet avant la découverte des molécules insecticides de synthèses, la plupart des répulsifs contre les arthropodes piqueurs utilisés par les hommes ainsi que la majorité des pesticides agricoles commercialisés à travers le monde étaient formulés à base d'extraits de plantes tels que la nicotine, la roténone, les pyréthrine

ou divers huiles essentielles (Omolo et al., 2004). Cependant, à cause de la volatilité et de la faible stabilité de ces substances, la lutte contre les parasites était moyennement efficace, et dès les années 1940 ces substances ont progressivement été abandonnées au profit des molécules de synthèses (Casida, 1980).

Toutefois, l'usage prolongé et intensif de ces insecticides synthétiques a mis en évidence des impacts sur l'environnement et les écosystèmes du fait de leur forte rémanence et toxicité contre les organismes vivants non ciblés (Ortiz de Elguea-Culebras et al., 2018 ; George et al., 2014). La croissance des préoccupations au sein de la société liée à l'usage de ces molécules, notamment concernant leur impact environnemental, a amené un nouvel essor des solutions végétales dans la lutte contre les arthropodes. Les préparations à base de plantes tirent généralement profit d'une faible toxicité pour les mammifères (de nombreuses exceptions existent à l'image des huiles essentielles), d'une faible persistance dans l'environnement ainsi que d'une bonne image auprès du grand public. Cette tendance se ressent également dans le domaine de la recherche (Benelli, Pavela, 2018), comme le montre le nombre exponentiel de nouvelles études parues dans la littérature scientifique sur le sujet (Figure 1).



Outre l'aspect environnemental, de nombreuses espèces de parasites sont connues pour avoir développé des résistances à certaines catégories d'insecticides, et quelques études tendent à montrer que l'utilisation de substances végétales pourrait être un moyen efficace de lutter contre ces souches résistantes de parasites (Duchon et al., 2009). Ceci pourrait être lié au fait que ces substances ont été jusqu'à présent très peu utilisées (George et al., 2014) mais certains auteurs (Wynn, Fougere, 2006a) avancent également l'importance des synergies entre différents constituants des extraits de plantes pour expliquer cet effet.

4. Cadre législatif de la phytothérapie et des antiparasitaires externes vétérinaires

De nombreux produits à base de plantes existent sur le marché des antiparasitaires externes pour animaux de compagnie, et certains d'entre eux n'appartiennent pas à la catégorie du médicament. La situation est complexe et il est nécessaire de rappeler les bases de la législation afin de comprendre.

4.1 Législation du médicament vétérinaire à base de plantes

4.1.1 Définition du médicament vétérinaire

Le médicament est défini par l'article L. 5111-1 du Code de la Santé Publique comme **« toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique »**. Et d'après l'article L5141-1 du Code de Santé Publique **« on entend par médicament vétérinaire, tout médicament destiné à l'animal tel que défini ci-dessus »**.

Cette définition du médicament est commune aux différents pays de l'Union Européenne, comme on peut le constater d'après la Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, où la définition est reprise dans les mêmes termes.

D'après cette définition, il est important de retenir qu'un produit peut être qualifié de médicament du seul fait de sa présentation ou de sa fonction. Ainsi tout produit portant des allégations thérapeutiques, démontrées ou non, sera classé comme un médicament. Et tout

produit contenant une substance active lui procurant des propriétés thérapeutiques, que celles-ci soient mises en avant ou non, est susceptible d'être considéré comme un médicament.

*« Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est **susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits** régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, **considéré comme un médicament** »* (CSP- Article L5111-1)

Nous verrons plus tard que cette notion de médicament par fonction ou présentation est primordiale en ce qui concerne les antiparasitaires externes à base de plantes, en effet, afin d'être commercialisés, ces produits qui sont parfois à la frontière du médicament de par les propriétés qu'ils revendiquent, utilisent des statuts réglementaires peu ou moins contraignants que celui des médicaments.

4.1.2 Autorisation de mise sur le marché du médicament vétérinaire :

La plupart des médicaments vétérinaires doivent recevoir une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) afin d'être commercialisés. Il s'agit d'une condition réglementaire obligatoire pour proposer à la vente une spécialité médicamenteuse en France et en Europe, aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire (à l'exception du médicament homéopathiques, des préparations extemporanées et de certains cas exceptionnels). La demande d'autorisation repose sur la constitution d'un dossier comportant toutes les données et justifications nécessaires à l'acceptation de la demande d'AMM.

Ce dossier comporte les résultats des études pharmacologiques, toxicologiques, écotoxicologiques ainsi que des études cliniques. L'évaluation, réalisée en France par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation et de l'environnement (ANSES), vise à apprécier la qualité et l'innocuité du médicament pour l'animal, le consommateur, l'utilisateur et l'environnement ainsi que l'efficacité du médicament. En particulier, cette démarche s'articule autour de l'étude de trois points essentiels qui sont la **qualité analytique, la sécurité et l'efficacité du médicament**. La demande d'AMM est un processus très contraignant de par son coût et sa durée d'obtention, elle peut prendre entre 3 et 8 ans et représenter un coût de plusieurs dizaines de millions d'euros pour le demandeur.

4.1.3 Définition du médicament à base de plantes

« Un médicament à base de plantes est un médicament dont la substance active est exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparation à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes. » (Art. L. 5121-1, 16° CSP)

Les termes « *substance végétale* » et « *préparation à base de plantes* » sont définis dans ce même article comme suit :

- Substance végétale : « Ensemble des plantes, parties de plantes, algues, champignons, lichens, principalement entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, desséchés ou frais, ainsi que certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques ; les substances végétales sont précisément définies par la partie de la plante utilisée et la dénomination botanique selon le système à deux mots - genre, espèce, variété et auteur ». (Art. R. 5121-1, 10° CSP)
- Préparation à base de plantes : « Préparations obtenues par traitement de substances végétales, tel que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation ; elles comprennent les substances végétales concassées ou pulvérisées, les teintures, les extraits, les huiles essentielles, les jus obtenus par pression et les exsudats traités ». (Art. R. 5121-1, 11° CSP)

Seules les plantes ou substances issues de plantes listées dans la pharmacopée européenne peuvent participer à la composition d'un médicament à base de plantes. La pharmacopée européenne est un document de référence officiel en matière de pharmacologie, qui recense les matières premières utilisables (molécules actives ou excipients) et définit leurs critères de qualité et les méthodes analytiques de contrôle cette qualité. Son rôle est donc d'assurer une qualité minimale commune des matières premières, utilisables notamment par les pharmaciens et les vétérinaires. Les différentes matières premières y sont recensées sous formes de monographies contenant l'identité et les critères de qualité d'une matière première, et les méthodes officielles de contrôle de cette qualité.

4.1.4 Allègement du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché pour le médicament vétérinaire à base de plantes

Tout comme le médicament classique, la commercialisation d'une spécialité à base de plante est subordonnée à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché qui a pour but de garantir leur qualité, leur innocuité (sécurité) et leur intérêt thérapeutique (efficacité) dans leurs indications revendiquées.

Le décret n°2013-472 permet un allègement des pièces du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments vétérinaires à base de plantes. Ainsi, l'article R. 5141-20 du Code de la Santé Publique précise le recours possible à une littérature scientifique publiée (partie sécurité et efficacité) en lieu et place des études spécifiques habituelles. Pour chaque partie du dossier (qualité pharmaceutique, sécurité et résidus, efficacité), des allègements sont envisageables et les exigences sont précisées :

« Lorsque la demande porte sur un médicament d'usage traditionnel et dont les substances actives sont exclusivement une ou plusieurs substances végétales, telles que définies au 1° de l'article R. 5141-1, ou préparations à base de plantes ou une association de plusieurs substances végétales ou préparations à base de plantes, le dossier fourni à l'appui de la demande comporte, outre les données pharmaceutiques, les résultats des essais non cliniques et cliniques appropriés lorsque le demandeur ne peut pas démontrer par référence détaillée à la littérature publiée et reconnue dans la tradition de la médecine phytothérapeutique vétérinaire pratiquée en France ou dans l'Union européenne que le médicament est d'un usage bien établi depuis au moins dix ans dans un État membre de l'Union européenne ou dans un autre État partie à l'Espace économique européen et qu'il présente toute garantie d'innocuité. » (Article R5141-20, 10° CSP)

Par ailleurs, le décret n°2015-1172 prévoit une redevance minorée pour l'instruction de ces dossiers d'AMM allégés. Cependant, malgré ces allègements, l'élaboration du dossier de demande d'AMM pour les médicaments vétérinaires à base de plante reste très contraignante. Seul un nombre restreint de médicaments à base de plante ont réussi à obtenir cette autorisation. Dans un rapport de 2016 intitulé « *Évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes* », l'ANSES évoque plusieurs points majeurs potentiellement bloquant pour l'obtention de l'AMM pour les médicaments de phytothérapie malgré l'allègement mis en place. Ces trois points

sont l'évaluation des limites maximales de résidus des substances, la stricte identification des substances et la documentation des aspects innocuité et efficacité.

4.2 Législation des antiparasitaire externes vétérinaires

4.2.1 Antiparasitaire externe

Le terme antiparasitaire est défini dans le Règlement (UE) 2019/6 du parlement européen et du conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires, comme :

*« Une substance qui **tue les parasites ou empêche leur développement**, utilisée en vue de **traiter** ou de **prévenir** une infection, une infestation ou une maladie causée ou transmise par des parasites, **y compris des substances ayant des propriétés répulsives** »*

Une substance uniquement répulsive sans action létale sur le parasite peut donc se prévaloir du terme antiparasitaire.

On classe généralement les antiparasitaires selon leur voie d'administration et les catégories de parasites visés, nous aborderons dans cette thèse uniquement les antiparasitaires à usage externe ciblant les ectoparasites.

4.2.2 Médicament antiparasitaire

Les médicaments antiparasitaires vétérinaires sont définis dans l'article Article L5141-2 du code de la santé publique, comme :

*« Tout produit antiparasitaire à usage vétérinaire, ainsi que les produits qui revendiquent une **action antiparasitaire externe avec une action létale sur le parasite**. »*

Il est important de noter que d'après cette définition, un produit qui revendique uniquement un effet répulsif contre les ectoparasites n'est pas considéré comme un médicament vétérinaire de par sa fonction.

4.3 Législation relative aux biocides antiparasitaires

Le principal écueil dans l'utilisation de plantes ou extraits de plantes dans la formulation d'antiparasitaires pour animaux de compagnie, est l'ambiguïté de positionnement sur des statuts réglementaires peu ou moins contraignants par rapport au médicament, tout en revendiquant des propriétés ou indications porteuses sur le plan commercial. En effet comme nous venons de le voir, l'obtention d'une AMM pour un médicament est un processus complexe qui représente un investissement conséquent à la fois en termes de temps et d'argent. C'est une des raisons pour laquelle aucun médicament antiparasitaire vétérinaire à base de plantes n'a jusqu'à présent obtenu d'autorisation de mise sur le marché (DMV, 2018).

Les antiparasitaires à base de plantes sont donc pour la plupart commercialisés en tant que biocides, compléments alimentaires ou additifs alimentaires pour lesquelles la réglementation est bien moins contraignante. En ce qui concerne les antiparasitaires externes des animaux de compagnies, ils sont tous sous le régime réglementaire des biocides.

Nous allons donc maintenant nous intéresser à la réglementation en vigueur au niveau européen concernant les biocides, et voir quelles différences majeures existent avec celle des médicaments vétérinaires et quelles en sont les conséquences pratiques.

4.3.1 Définition des produits biocides

Les produits biocides sont définis par l'article 3 du règlement UE 528/2012 comme : « *Toute substance ou tout mélange, constitué d'une ou plusieurs substances actives, qui est destiné à détruire, repousser ou rendre inoffensifs les organismes nuisibles, à en prévenir l'action ou à les combattre de toute autre manière par une action autre qu'une simple action physique ou mécanique* »

4.3.2 Cadre légal des produits biocides

La majeure partie de la réglementation sur les biocides est régie par le Règlement Européen 528/2012 du 22 mai 2012 relatif à la mise à disposition sur le marché et à l'utilisation des produits biocides. Outre ses aspects commerciaux garantissant la libre circulation des produits biocides dans l'Union Européenne, cette réglementation vise surtout à garantir un niveau de protection élevée vis-à-vis de ces substances actives pour les humains, les animaux et l'environnement.

En effet, il est écrit aux points (1) et (3) de ce même règlement :

*« Les produits biocides sont nécessaires pour lutter contre les organismes nuisibles pour la santé humaine ou animale et les organismes qui endommagent les matériaux naturels ou manufacturés. **Les produits biocides peuvent cependant faire peser des risques divers sur les êtres humains, les animaux et l'environnement**, en raison de leurs propriétés intrinsèques et des usages qui y sont associés [...]. Le présent règlement devrait se fonder sur le principe de précaution afin de **garantir** que la fabrication et la mise à disposition sur le marché **de substances actives et de produits biocides n'ont pas d'effets nocifs sur la santé humaine ou animale ou d'incidences inacceptables sur l'environnement**. »*

4.3.3 Les catégories de biocides utilisées en médecine vétérinaire :

Les biocides sont classés en quatre grands groupes, comprenant 22 types de produits différents :

- Les désinfectants :

Types de produits 1 à 5 (ex. : désinfectants pour les mains, pour l'eau, etc.) ;

- Les produits de protection :

Types de produits 6 à 13 (ex. : produits de protection du bois contre les insectes ou les champignons, produits de protection du cuir, etc.) ;

- Les produits de lutte contre les nuisibles :

Types de produits 14 à 20 (ex. : rodenticides, insecticides, etc.) ;

- Les autres produits :

Types de produits 21 et 22 (peintures antisalissures appliquées sur les bateaux, fluides utilisés dans la taxidermie et la thanatopraxie).

La liste exhaustive des types de biocides et leurs usages est présentée dans l'annexe 1. Parmi ceux-ci, **seules 3 catégories sont susceptibles d'être utilisées pour des préparations à usage vétérinaire :**

- Les biocides TP 3 : Produits d'hygiène vétérinaire

Il s'agit des produits pour l'hygiène vétérinaire utilisés sur les animaux, tels que les désinfectants, les savons désinfectants, les produits d'hygiène buccale ou corporelle ou ayant une fonction antimicrobienne. Cette catégorie regroupe aussi les

désinfectants vétérinaires utilisés pour désinfecter les matériaux et surfaces associés à l'hébergement ou au transport des animaux.

- Les biocides TP18 : Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropodes

Il s'agit de produits avec une action létale sur les arthropodes. Par exemple les aérosols ou fumigènes insecticides pour lutter contre les puces ou les acariens présents dans les couchages ou l'environnement des animaux font partie de cette catégorie. Attention, leur **usage direct sur les animaux est interdit**, c'est une classe de biocide destinée uniquement au traitement de l'environnement.

- Les biocides TP19 : Répulsifs et appâts

Il s'agit des produits utilisés pour lutter contre les organismes nuisibles (qu'il s'agisse d'invertébrés comme les puces ou de vertébrés comme les oiseaux, les poissons ou les rongeurs), en les repoussant ou en les attirant, y compris les produits pour l'hygiène humaine ou vétérinaire, **appliqués directement sur la peau** ou indirectement dans l'environnement de l'homme ou des animaux. Du fait de leurs usage autorisé sur la peau des animaux, les biocides TP19 regroupent la quasi-totalité des antiparasitaires externes à base de plante chez les animaux de compagnie.

La commercialisation des produits biocides est subordonnée à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché nationale ou européenne, et les substances actives contenues dans ces produits doivent auparavant avoir été approuvées au niveau européen. D'après le règlement n° 528/2012, la mise en œuvre réglementaire de la mise à disposition sur le marché des produits biocides s'articule en deux étapes, **l'évaluation des substances actives biocides** dans un premier temps et **l'autorisation du produit biocide** qui les contiennent dans un second temps.

4.3.4 Évaluation des substances actives biocides

a) Principes d'évaluation

Afin d'être utilisée dans un produit biocide, toute substance active doit auparavant être approuvée afin d'évaluer les risques vis-à-vis de la santé humaine ou animale et les risques environnementaux. Les modalités et principes de l'évaluation de la substance active sont détaillés dans le Chapitre II du règlement UE n°528/2012, cette évaluation est effectuée sous trois angles principaux :

- L'évaluation du danger intrinsèque de la substance active ;
- L'évaluation de l'exposition de l'homme, des animaux et de l'environnement ;
- L'évaluation de l'efficacité.

Dans le cas d'un type de produit destiné à être en contact avec des aliments ou à être appliqué sur des animaux de rente, il peut être demandé de fournir des informations supplémentaires concernant les résidus de la substance active dans les produits d'origine animale issus des animaux traités, en particulier il peut être demandé de fournir la limite maximale de résidus acceptable (LMR).

L'évaluation des risques d'une substance active étant dépendante de son utilisation, l'approbation d'une substance active est donc spécifique à un type de produits. En d'autres termes, l'approbation d'une substance n'est valable que pour un couple substance active / type de produit (TP). Cette évaluation centralisée par l'agence Européenne des produits chimiques (ECHA) est réalisée pour chaque couple de substance active / type de produit par un pays rapporteur désigné membre de l'Union Européenne. Une fois approuvées, les

substances actives sont ajoutées sur la liste de l'Union Européenne des substances actives approuvées, et le statut des substances actives (approuvées, non approuvées, en cours d'évaluation) est disponible sur le site de l'ECHA dans la rubrique intitulée « *Substances actives contenues dans les produits biocides* » disponible à l'adresse suivante : <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/biocidal-active-substances>.

En ce qui concerne les produit biocides TP19, **une seule substance active végétale a été approuvée pour cet usage**, il s'agit de **l'extrait de graines de margousier**. La liste des substances approuvées dans les biocides TP19 est disponible dans l'annexe n°2.

b) Délais et coûts de l'évaluation d'une substance active

La procédure d'approbation pour une nouvelle substance dure en général **2 ans** et coûte **200 000€** par couple de substance active/type de produit (et 100 000€ par type de produit supplémentaire). La substance est ensuite autorisée pour une durée de 10 ans s'il s'agit d'une première évaluation, et peut-être autorisée jusqu'à 15 ans dans le cas d'un renouvellement d'autorisation.

4.3.5 Évaluation des produits biocides contenant des substances actives approuvées

a) Principes de l'évaluation

Une fois les substances actives qui les composent approuvées, les produits biocides doivent obtenir une autorisation de mise sur le marché. Cette autorisation peut être nationale (uniquement valable dans le pays qui a délivré cette autorisation) ou européenne. En France elle est délivrée par l'ANSES. L'évaluation porte essentiellement sur la sécurité du produit envers la santé humaine et l'environnement. L'efficacité du produit est également prise en compte, en effet une absence d'efficacité du produit peut entraîner un retrait d'AMM.

b) Délais et coûts de la procédure, cas général

La procédure de demande d'AMM dure **14 mois environ**, et coûte **40 000€** par type de produit et catégorie d'utilisateur. L'AMM délivrée a en générale une durée de **validité de 10 ans**.

c) Cas particuliers : demande d'AMM simplifiée et produits appartenant à la même famille de biocides

Il existe une demande d'AMM simplifiée pour les biocides répondants aux critères précisés dans le règlement UE 528/2012 (Chap.V - art. 25), cette procédure est encore plus rapide

et moins onéreuse (4 mois de délais et 12 000€). De plus, pour des produits appartenant à une même « famille » de biocides, si une AMM est déjà existante pour l'un de ces produits, il n'est pas nécessaire de refaire une nouvelle demande pour de nouveaux produits sur le marché. En effet, tous les produits d'une famille de produits biocides sont couverts par une autorisation en vertu du règlement relatif aux produits biocides (Chap. I, art. 19 du règlement UE 528/2012).

« Une famille de produits biocides est un groupe de produits biocides qui sont utilisés à fins similaires et qui contiennent des substances actives répondant aux mêmes spécifications. » (Chap. I, art. 3 Règlement UE 528/2012)

En d'autres termes, plusieurs produits biocides peuvent être regroupés sous une autorisation unique, à condition que la différence de composition entre les « membres » de la famille reste dans une fourchette spécifiée. La modification de composition peut consister, soit en une réduction de la concentration en substance active, soit en une variation de la concentration des substances non actives.

d) Produits sous le régime transitoire

Comme expliqué précédemment, depuis la mise en application le 1^{er} septembre 2013 du règlement européen 528/2012, il est nécessaire d'évaluer les substances actives des produits biocides avant leur mise sur le marché. Cependant, encore aujourd'hui, **certaines substances actives sont encore en cours d'évaluation. Les produits biocides contenant une de ces substances ne bénéficient donc pas encore d'autorisation de mise sur le marché.** Durant cette période dite « transitoire », chaque état membre de l'Union européenne applique ses dispositions nationales pour la mise sur le marché des produits biocides. **En France, en période transitoire, les produits biocides n'ont pas d'AMM et sont donc libres de mise sur le marché** après déclaration à l'inventaire français des produits biocides.

La plupart des substances végétales entrant dans la composition des biocides TP19 utilisés pour lutter contre les ectoparasites des animaux de compagnie n'étant pas encore approuvées au niveau européen, ces produits antiparasitaires biocides ne nécessitent donc pas d'AMM. **Tous les antiparasitaires externes pour animaux de compagnies de type TP19 vendus en France bénéficient actuellement de ce régime particulier (Octobre 2019).**

Les produits sous régime transitoire doivent cependant répondre à certaines exigences nationales concernant les biocides :

- Étiquetage conforme à la réglementation en vigueur (article 10 de l'arrêté du 19 mai 2004).
- Déclaration à l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) pour assurer une toxicovigilance.
- Déclaration sur la plateforme SIMMBAD (Système informatique de mise sur le marché des biocides). SIMMBAD est un site internet cogéré par le ministère de l'environnement et l'ANSES, une partie est accessible au public et permet notamment aux consommateurs de consulter des données sur les produits biocides vendus en France, et en particulier les fiches de données de sécurité des produits déclarés.

4.4 Discussion sur la législation des produits biocides, introduction de la notion de « produits frontières »

Nous avons vu que le médicament vétérinaire représente une catégorie réglementée, qui nécessite avant sa mise sur le marché la réalisation d'études de sa qualité, sa sécurité et son efficacité. A côté du médicament, il existe un certain nombre d'autres catégories, telles que les biocides, qui sont également réglementées pour assurer la sécurité et l'efficacité du produit, mais les exigences en termes d'études et de preuves à fournir sont moindres. De ce fait, le statut de biocide reste moins contraignant que celui de médicament pour le fabricant, ne serait-ce qu'en terme de temps et d'argent investis pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, et également en raison des nombreux allègements disponibles (régime transitoire, famille de produits, AMM allégé).

Pour ne pas être qualifiés de médicaments, les antiparasitaires biocides ne doivent pas apparaître aux yeux d'un consommateur moyennement averti, même implicitement, comme des médicaments de par leur fonction ou leur présentation. Par conséquent, un produit biocide ne peut comporter aucune revendication thérapeutique. Ainsi, un produit biocide de type 19 ne peut revendiquer aucune action létale sur les parasites au risque d'être qualifié de médicament, une action répulsive est par contre acceptée pour les produits biocides (ANMV,

2013). En annexe 3, quelques exemples d'allégations de produits « frontière » autorisés ou non, sont présentés d'après les données d'une note de l'Agence Nationale du Médicament vétérinaire de 2019 intitulée « *Statut juridique des produits frontières : Relèvent-ils de la réglementation du médicament vétérinaire ?* »

C'est en raison de cette mince limite entre les deux statuts, sur laquelle jouent certains fabricants d'antiparasitaires répulsifs à base de plante, que l'ANSES qualifie certains biocides de « produits frontière » (ANMV, 2019). Une analyse plus détaillée des produits frontière avec des exemples tirés d'articles commercialisés en France est proposée dans la partie 3 de ce document.

Partie 2 : Caractéristique des antiparasitaires à base de plantes du marché et étude de l'efficacité et de la toxicité des substances actives végétales entrant dans leur composition

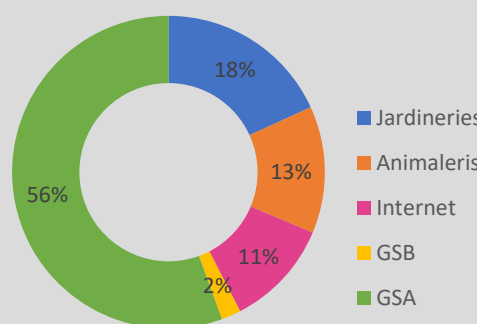
1. Présentation des antiparasitaires répulsifs externes à base de plantes pour animaux de compagnie commercialisés en France

Avant de s'intéresser à l'efficacité des antiparasitaires externes à base de plantes, il est nécessaire de les définir plus en détail et de préciser leurs principales caractéristiques.

1.1 Circuit de distribution

Les antiparasitaires externes à base de plantes commercialisés en France appartiennent presque tous à la catégorie des produits biocides de type 19 (ANSES, 2016 ; DMV, 2018). Ces spécialités répulsives sont disponibles en vente libre aux côtés des antiparasitaires externes dérogatoires et sont distribuées par six circuits principaux qui sont les animaleries, les jardineries, les grandes surfaces alimentaires (GSA), les grandes surfaces de bricolage (GSB), les pharmacies et internet. Dans contexte économique favorable avec une hausse constante depuis plus de 10 ans du marché de l'animal de compagnie (Crosia, 2011; Xerfi, 2018), les antiparasitaires (médicament dérogatoires et biocides), représentent pour les jardineries, animaleries et grandes surfaces près de 50% des ventes (Leforestier, 2010). C'est le second plus gros poste de vente derrière les produits alimentaires.

Fig. 2 : Répartition du chiffre d'affaire (TTC) entre les différents circuits de distributions du marché de l'animal de compagnie, hors vétérinaires et pharmacies sur l'année 2017. D'après une étude de marché Les Echos 2017.



Vendus dans la catégorie hygiène et soins aux côtés des médicaments antiparasitaires vétérinaires dérogatoires, les antiparasitaires répulsifs à base de plantes présentent une gamme très fournie et en constant renouvellement. En effet, plusieurs centaines de produits

différents sont déclarés sur la plateforme en ligne SIMMAB. Par exemple, la recherche sur cette plateforme de produits biocides TP19 à base substances actives végétales en incluant les mots clés « pipette », « Spot-on » ou « collier » affiche plus de 800 résultats.

1.2 Recensement des principaux produits

Le recensement des produits antiparasitaires à base de plantes réalisé dans cette thèse ne se veut pas exhaustif, il fait l'inventaire des principaux produits commercialisés en France au 31 Octobre 2019 (Tableau 2). Étant donné que seuls 8 produits antiparasitaires à base de plantes ont pu être trouvés dans le dictionnaire des médicaments vétérinaires, à la catégorie « Produits d'hygiène » (DMV, 2018), les données prises en compte pour la réalisation de cet inventaire sont toutes issues des enregistrements de la plateforme en ligne SIMMBAD, ainsi que des sites internet et ressources en lignes fournies par les différents fabricants ou laboratoires.

PIPETTES ET SPOT-ON

Fabricant	Marque	Dénomination commerciale	Substances actives (% m/m)	Parasites ciblés	Durée d'action revendiquée
CAP'FINITY Laboratoire	FISAE®	INAXYL - Pipettes insectifuges chaton & chat (1mL)	Margousier, extraits 5% Géraniol 0,5% Lavandula Hybrida 0,5%	P- T-M- Ph-Px - Ao	4 semaines
		INAXYL pipette insectifuges: - Chiot & Petit chien - de 15kg (1,5mL) - Moyen chien 15kg à 30kg (3mL) - Grand chien + de 30kg (5mL)	Margosa, extraits (6%) Pyrèthre (2,5%) Lavandula Hybrida 0,85% Géraniol 0,75%	P- T-M- Ph-Px - Ao	4 semaines
	BIOVETOL®	Pipettes insectifuges Chat- Chaton (1mL)	Margosa-Extrait 5% Géraniol 0,5% Lavandula Hybrida 0,5%	P- T-M- Ph-Px - Ao	1 mois
		Pipettes insectifuges chien : - Chiot/petit chien <15kg (2mL) - Moyen chien 15-30kg (4mL) - Grand chien +30kg (6mL)	Margousier, extraits 6% Pyréthrine et pyrèthroïdes 2,5% Lavandula hybrida, extraits 0,85% Géraniol 0,75%	P- T-M- Ph-Px - Ao	1 mois
		Pipettes insectifuges chien : - Chiot/petit chien <15kg (1,5mL) - Moyen chien 15-30kg (3mL) - Grand chien +30kg (5mL)	Margosa-Extrait 6% Géraniol 0,8% Lavandula Hybrida 0,05%	P- T-M- Ph-Px - Ao	1 mois

	Naturalys Octave®	Pipettes Insect Plus : - Chaton (0,5mL) - Chat (1mL)	Margosa, extrait 5% Géraniol 0,5% Lavandula Hybrida 0,5%	P- T-M- Ph-Px - Ao	4 semaines
		Pipettes Insect Plus Chien : Chiot 250g - 1,5kg (0,85mL) Petit chien 1-10kg (1,5mL) Moyen chien 10-25kg (3mL) Grand chien 25-50kg (5mL) Chien géant + 50kg (6mL)	Margousier, extraits 6 % Pyréthrine et Pyréthroïdes 2,5% Lavandula hybrida 0,8% Géraniol 0,75%	P- T-M- Ph-Px - Ao	1 mois
		Pipettes Insect Plus rongeurs et petits mammifères (0,85mL)	Margousier, extraits 6 % Pyréthrine et Pyréthroïdes 2,5% Lavandula hybrida 0,8% Géraniol 0,75%	P- T-M- Ph-Px - Ao	1 mois
	VETOBIOOL ®	Pipette antiparasitaire Chaton et Chat de 500g à 5kg (1mL)	Margousier, extraits 5 % Lavandula hybrida 0,05% Géraniol 0,5%	P- T-M- Ph-Px - Ao	1 mois
		Pipettes antiparasitaires chien : Chiot : 250g-1,5kg (0,85mL) Petit chien 1-10kg (1,5mL) Chien moyen : 10-25kg (3mL) Chien Géant : +50kg (6mL)	Matgousier, extraits 6 % Pyréthrine et Pyréthroïdes 2,5% Lavandula hybrida 0,8% Géraniol 0,75%	P- T-M- Ph-Px - Ao	1 mois
BEAPHAR	VETO PURE	Pipettes répulsives antiparasitaires pour chaton (0,6mL)	Margosa, extraits 5% Ethyl Butylacetylaminopropi onate 5%	P-T-M	1 mois
		Pipettes répulsives antiparasitaires pour chaton > 12 semaines (0,4mL)	Extraits de Margosa 2%, Pyréthrine et pyréthroïdes 0,5%	P-T-M	1 mois
		Pipettes répulsives antiparasitaires pour chiot >12 semaines (1mL)	Extraits de Margosa 2%, Pyréthrine et pyréthroïdes 0,5%	P-T-M	1 mois
		Pipettes répulsives antiparasitaires pour - petit chien <15kg (1mL) - Chien moyen 15-30kg (2mL) - Grand chien >30kg (2mL)	Extraits de Margosa 5%, Pyréthrine et pyréthroïdes 0,5%	P-T-M	1 mois
DEMAVIC Laboratoire		Pipettes insectifuges N.A.C & chatons >1kg (0,6mL)	Géraniol 4 % Pyréthrine et Pyréthroïdes 0,6%	P-T-M- Ph	1 mois
		Pipettes insectifuges chat >2kg (1mL)	Géraniol 4 % Pyréthrine et Pyréthroïdes 0,6%	P-T-M- Ph	1 mois

		Pipettes insectifuges chien: Petit chien & chiot 2-10kg (1,5mL) Chien moyen 10-20kg (3mL) Grand chien >20kg (5mL)	Géraniol 4 % Pyréthrine et Pyréthrinoides 0,6%	P-T-M- Ph	1 mois
VITAKRAFT Laboratoire vétérinaire	Vitakraft®	Pipettes insectifuges pour chat (2mL)	Margousier, extraits 3%	P-T-M	3 semaines
		Pipettes insectifuges pour chaton (2mL)	Margousier, extraits 2,5%	P-T-M	3 semaines
		Pipettes répulsives au pyrèthre chat	Margousier, extraits 5% Chrysanthemum cienrariaefolium, extraits 5%	P-T-M	4 semaines
		Pipettes Premium insectifuges pour chat (2mL)	Margousier, extraits 3%	P-T-M	3 semaines
		Pipettes répulsives pour chien : - Chiots 3 mois à 1 an (0,6mL) - petit & moyen chien <15kg (1mL) - Grand chien >15kg (2mL)	Margousier, extraits 3%	P-T-M	3 semaines
		Pipettes Premium répulsives pour chien : - petit & moyen chien <15kg (1mL) - Grand chien >15kg (2mL)	Margousier, extraits 3%	P-T-M	3 semaines
AGROBIOTHERS LABORATOIRE	Vétocanis ®	Pipette antiparasitaire pour chat (0,6mL)	Geraniol : 0,45%	P-T-M	4 semaines
		Pipette prévention antiparasitaire pour chien : S <10kg (1mL) M 10-20kg (1,5mL) L >20kg (2mL)	Margousier, extraits 8%	P-T-M	1 mois
		Pipette prévention antiparasitaire pour chien : S <10kg (1mL) M 10-20kg (1,5mL) L >20kg (2mL)	Margousier, extraits 8%	P-T-M	1 mois
		Pipette antiparasitaire pour chien : S <10kg (1mL) M 10-20kg (1,5mL) L >20kg (2mL)	Géraniol 0,45%	P-T-M	1 mois
		Pipette insectifuges Bio pour chats (0,6mL)	Extrait de Margosa 5%	P-T-M- Acariens	3 semaines
		Pipette insectifuges Bio pour chien S <10kg (1mL) M 10-20kg (1,5mL) L >20kg (2mL)	Extrait de Margosa 5%	P-T-M- Acariens	3 semaines

		Solution antiparasitaire pour chien - S <10kg (1,4mL) - M 10-20kg (1,85mL) - L >20kg (2,2mL)	extrait de Margosa 5% ethylN-acétyl N-butyl beta alanimate 5%	P-T-M	4 semaines
Laboratoire BIOGANCE	Biospotix®	Pipettes répulsives pour chien : - petit & moyen chien <20kg (1mL) - Grand chien >20kg (3mL)	Géraniol 0,75%	P-T-M	4 semaines
		Pipettes répulsives chat & petits mammifères (1mL)	Géraniol 0,75%	P-T-M	4 semaines
AB7 INDUSTRIES	Trixie®	Spot-On anti puces et tiques chat : - jeunes chats 2 à 8 mois (0,6mL) - Chat > 8 mois (1mL)	Géraniol 0,24%, Huile de lavandin 3% Icaridine 3%	P-T-M- Mch	3-5 semaines
		TRIXIE :Spot-On anti puces et Tiques chien : - Petit : 2mois <15kg (1,5mL) - Moyen : 15-30kg (3mL) - Grand : >30kg (5mL)	Géraniol 0,24%, Huile de lavandin 3% Icaridine 3%	P-T-M- Mch	3-5 semaines
Anju Beauté	Anju Beauté®	Pipette antiparasitaire répulsive : - Chaton (0,6mL) - Chat (1mL)	Lavandula hybrida 3% Géraniol 0,24% Icaridine 3%	P-T-M	1 mois
		Pipette antiparasitaire répulsive chien : - chiot (1mL) - petit chien (1,5mL) - chien moyen (3mL) - grand chien (5mL)	Lavandula hybrida 3% Géraniol 0,24% Icaridine 3%	P-T-M	1 mois
Laboratoire Oméga Pharma	Clément Thékan®	Spot-On Insectifuge Naturel Chat (2mL)	Géraniol 0,9%	P- T-M- Ph-Px - Ao ...	4 semaines
		Spot-On Insectifuge Naturel chien : - Petit <10kg (2,5mL) - Moyen 10-25kg (5mL) - Grand >25kg (2*5mL)	Géraniol 0,9%	P- T-M- Ph-Px - Ao ...	4 semaines
		Spot-On Insectifuge Naturel chiot et chaton (1,5mL)	Géraniol 0,9%	P- T-M- Ph-Px - Ao ...	4 semaines
AGECOM	Essentiel®	Eco Spot - Pipettes antiparasitaires naturelles pour chat: n°0 Chaton + 2mois (0,6mL) n°1 Chat +12mois (0,6mL) n°1,1 Chat + 5kg (1mL)	Géraniol 0,45%	P-T	4 semaines
		Eco Spot - Pipettes antiparasitaires naturelles pour chien : - n° 2: Chiot + 2mois (1mL) - n°3: S 2-15kg (1mL) - n° 4: M -15-30kg (2mL) - n°5 : +30kg (4mL)	Géraniol 0,45%	P-T	4 semaines

		Eco Spot - Pipettes antiparasitaires naturelles N.A.C : - n°6 : Furet, lapin, cobaye - n°7 : Petits rongeurs	Géraniol 0,45%	P-T	4 semaines
	ACTIPLAN T'3	Pipettes antiparasitaires pour chat : - Chaton et chat + 2mois (0,6mL) - GRAND CHAT + 2kg (1mL)	Margosa, extraits 0.225 % Huile essentielle de Lavande 0.225 % Géraniol 0.45 %	P-T-M	4 semaines
		Essentiel : ACTIPLANT'3 pipettes antiparasitaires chien : Chiot et petit chien 2-15kg (1mL) Chien moyen 15-30kg (2mL) Grand chien : +30kg (2mL)	Margosa, extraits 0.225 % Huile essentielle de Lavande 0.225 % Géraniol 0.45 %	P-T-M	4 semaines
GREENVET	RHODEO®	RHODEO LONGUE ACTION, pipettes antiparasitaires à forte action répulsive chat 1 à 5 kg (0,85mL)	Géraniol 5.4% Pyréthrine et pyréthroïdes 1.2%	P-T-M- Ph-Px-Ao	~ 1 mois
		RHODEO LONGUE ACTION, pipettes antiparasitaires à forte action répulsive chiot et chaton > 4 semaines (0,375mL)	Géraniol 5.4% Pyréthrine et pyréthroïdes 1.2%	P-T-M- Ph-Px-Ao	~ 1 mois
		RHODEO LONGUE ACTION, pipettes antiparasitaires à forte action répulsive chien : Petit chien 1-10kg (1,5mL) Chien moyen : 10-25kg (3mL) Grand chien : 25-50kg (6mL)	Géraniol 5.4% Pyréthrine et pyréthroïdes 1.2%	P-T-M- Ph-Px-Ao	~ 1 mois
		RHODEO LONGUE ACTION, pipettes antiparasitaires à forte action répulsive Lapin, cobaye, rat, chinchilla, furet (0,375mL)	Géraniol 5.4% Pyréthrine et pyréthroïdes 1.2%	P-T-M- Ph-Px-Ao	~ 1 mois
Laboratoire AUVEX	Biocanina®	Insectifuge Naturel Spot-On : Chiot et chaton > 2mois (1mL) Chat (2mL) Petit chien (2,5mL) Moyen et grand chien (5mL)	Géraniol 0,9% Lavandula hybrida 0,68%	P-T-M- Ph-Px	4 semaines
FRANCODEX Laboratoire	Francodex®	Pipettes antiparasitaires insectifuges : - Chaton <2kg (0,6mL) - Chat >2kg (0,6mL)	Géraniol 5% CHRYSANTHEMUM CINERARIAEFOLIUM, EXTRAITS 0,02%	P-T-M- Ph	1 mois
		Pipettes antiparasitaires insectifuges chien : - Chiot & petits chiens <10kg (1mL) - Chien 10-20kg (2mL) - Grand chien >20kg (2mL)	Géraniol 5% CHRYSANTHEMUM CINERARIAEFOLIUM, EXTRAITS 0,02%	P-T-M- Ph	1 mois
		Pipettes anti-stress et répulsives pour chat :	Lavandula hybrida extraits, 3%	P-T-M- Ph	3 - 5 semaines

		- Chaton (0,6mL) - Chat (1mL)	Margousier, extraits 1,3%		
		Pipettes anti-stress et répulsives pour chien : - chiot & petit chien 2-10 kg (3mL) - chien moyen 10-20kg (3mL) - grand chien >20kg (5mL)	Lavandula hybrida extraits, 3% Margousier, extraits 1,3%	P-T-M- Ph	3 - 5 semaines

COLLIERS

Fabricant	Marque	Dénomination commerciale	Substances actives (% m/m)	Parasites ciblés	Durée d'action revendiquée
CAP'FINITY Laboratoire	FISAE®	ATAVIZ collier insectifuge pour chat	Margousier, extraits 4,5 %	P-T-M- Ph-Px-Ao	3 mois
		ATAVIZ collier insectifuge pour chien : - Petit chien <15kg (38cm) Grand chien >15kg (75cm)	Margousier, extraits 4,5 %	P-T-M- Ph-Px-Ao	3 mois
	BIOVETOL®	Collier insectifuge chien Petit chien <15kg (38cm) Grand chien >15kg (75cm)	Géraniol 13%	P-T-M- Ph-Px-Ao	3 mois
		Collier insectifuge chat 1 à 5 kg (38cm)	Géraniol 13%	P-T-M- Ph-Px-Ao	3 mois
	NATURALYS Octave	Collier Insect Plus Chien : Petit chien <15kg (38cm) Grand chien >15kg (75cm)	Géraniol 13%	P-T-M- Ph-Px-Ao	3 mois
		Collier Insect Plus Chat 1 à 5kg (38cm)	Géraniol 13%	P-T-M- Ph-Px-Ao	3 mois
	VETOBOL®	Collier antiparasitaire chat (38cm)	Margousier, extraits 4%	P-T-M- Ph-Px-Ao	3 mois
		Collier antiparasitaire chien Petit chien <15kg (38cm) Grand chien >15kg (75cm)	Margousier, extraits 4%	P-T-M- Ph-Px-Ao	3 mois
BEAPHAR	VETO PURE	Collier répulsif antiparasitaire pour chat et chaton	Margousier, extraits 2% Lavandula hybrida 1,5%	P-T-M	3 mois
		Collier répulsif antiparasitaire pour chien : Chien et chiot (60cm) Grand chien (65cm)	Margousier, extraits 2% Lavandula hybrida 1,5%	P-T-M	3 mois

DEMAVIC Laboratoire		Collier antiparasitaire répulsif chat et chaton	<i>Lanvandula hybrida</i> 1.86% Géraniol 2.48%	P-T-M	4 mois
		Collier antiparasitaire répulsif chien : - Petit chien et chiot 4kg - Chien moyen 10kg - Grand chien 30kg	<i>Lanvandula hybrida</i> 1.86% Géraniol 2.48%	P-T-M	4 mois
VITAKRAFT Laboratoire vétérinaire	Vitakraft®	Collier répulsif pour chien : - chiot >3mois - Petit chien et chien moyen <15kg - Grand chien >15g	Margousier, extrait 2% <i>Lavandula hybrida</i> 1,5%	P-T-M	3 mois
		Collier répulsif pour chat : - chaton > 3mois - chat >1an	Margousier, extrait 2% <i>Lavandula hybrida</i> 1,5%	P-T-M	3 mois
AGROBIOTHERES LABORATOIRE	Vétocanis®	Collier antiparasitaire chien : - Chiot et petit chien 2-10kg - Moyen chien 10-20kg - Grand chien >20kg	Margousier, extraits 2% <i>Lavandula hybrida</i> 1,5%	P-T-M	3 mois
		Collier antiparasitaire chat : - Chaton 3-9mois 35cm - Chat >9mois 35cm	Margousier, extraits 2% <i>Lavandula hybrida</i> 1,5%	P-T-M	3 mois
Laboratoire BIOGANCE	Biospotix®	Collier répulsif chien : - petit chien - 20kg - grand chien + 20kg	Géraniol 13%	P-T-M	4 mois
		Collier répulsif chat - chaton	Géraniol 13%	P-T-M	4 mois
Anju Beauté	Anju Beauté®	Collier antiparasitaire répulsif chien : chiot (35cm) petit chien (35cm) chien moyen (60cm) grand chien (75cm)	<i>Lavandula hybrida</i> 4,5% Géraniol 0,3% Icaridine 4,37%	P-T-M	3 mois
		Collier antiparasitaire répulsif chat (35cm)	<i>Lavandula hybrida</i> 4,5% Géraniol 0,3% Icaridine 4,37%	P-T-M	3 mois
Laboratoire Oméga Pharma	Clément Thékan®	Collier insectifuge naturel chat (24cm)	Géraniol 2,4% ; Lavande, <i>Lavandula hybrida</i> , extraits 1,8%	P-T-M- Ph-Px-Ao	2-4 mois
		Collier insectifuge naturel chien (60cm)	Géraniol 2,4% ; Lavande, <i>Lavandula hybrida</i> , extraits 1,8%	P-T-M- Ph-Px-Ao	2-4 mois
Laboratoire	Essentiel®	E. collier antiparasitaire pour chat (35cm)	Géraniol 10%	P-T et autres	3 mois

		E. collier antiparasitaire pour chien : Chiot + 2 mois (38cm) Chien S 2-15kg (41cm) Chien M : 15-30kg (60cm) Chien L : +30kg (75cm)	Géraniol 10%	P-T et autres	3 mois
	ACTIPLANT' 3	Collier antiparasitaire pour chien : Petit chien 2-15kg (35cm) Chien moyen 15-30kg (60cm) Grand chien +30kg (75cm)	Margousier, extraits 2,5% Lavandula hybrida 2,5% Géraniol 5%	P-T-M	3 mois
		Collier antiparasitaire pour chat (35cm)	Margousier, extraits 2,5% Lavandula hybrida 2,5% Géraniol 5%	P-T-M	3 mois
FRANCODEX Laboratoire	Francodex®	Collier insectifuge : Chaton <2kg (35cm) Chat >2kg (35cm) Chiot & petits chiens <10kg (35cm) Chien 10-20kg (60cm) Grand chien >20kg (72cm)	Margousier, extraits 2% Lavandula hybrida 0,5%	P-T-M-Ph	4 mois
		Collier anti-stress & répulsif chien Chiot/petit chien 2-10kg (35cm) Chien moyen 10-20kg (60cm) Grand chien >20kg (60cm)	Margousier, extraits 2,5% Lavandula hybrida 3,7%	P-T-M-Ph	4 mois
		Collier anti-stress & répulsif chaton et chat.	Margousier, extraits 2% Lavandula hybrida 0,5%	P-T-M-Ph	4 mois

LOTIONS, SHAMPOOINGS, POUDRES

Fabricant	Marque	Dénomination commerciale	Substances actives (% m/m)	Parasites ciblés
CAP'FINITY Laboratoire	FISAE®	LIXANA : Lotion Insectifuge pour Chien et Chat FISAE	Margousier, extraits 0,6% Géraniol 0,4% Lavandula Hybrida 0,05%	P- T-M- Ph-Px -Ao
		LIXANA : Shampoing Insectifuge pour Chien et Chat FISAE	Margousier, extraits 0,5% Géraniol 0,29%	P- T-M- Ph-Px -Ao

			Lavandula Hybrida 0,05%	
	BIOVETOL®	Lotion anti insectes chien et chat	Margosa-Extrait 0,4% Lavandula Hybrida 0,05%	P- T-M- Ph-Px -Ao
		Poudre anti insectes chien et chat	Margousier, extraits 0,6% Géraniol 0,4% Lavandula hybrida, extraits 0,05%	P- T-M- Ph-Px -Ao
		Shampooing anti insectes chien et chat	Margosa-Extrait 0,5% Géraniol 0,3% Lavandula Hybrida 0,05%	P- T-M- Ph-Px -Ao
	Naturalys Octave®	Lotion Insect Plus chient et chiot	Margosa, extrait 1,5% Géraniol 0,75% Lavandula Hybrida 0,15% Pyrèthre 0,1%	P- T-M- Ph-Px -Ao
		Shampooing Insect Plus Chien et chiot	Margosa, extrait 0,5% Géraniol 0,25% Lavandula Hybrida 0,3% Pyrèthre 0,01%	P- T-M- Ph-Px -Ao
		Poudre Insect Plus Chien	Margousier, extraits 2 % Lavandula hybrida 0,2% Géraniol 0,2% Pyrèthre 0,1%	P- T-M- Ph-Px -Ao
		Mousse insect Plus Chien et chiot	Margousier, extraits 1 % Lavandula hybrida 0,1% Géraniol 0,1% Pyrèthre 0,1%	P- T-M- Ph-Px -Ao
		Lotion Insect Plus chat et chaton	Margosa, extrait 0,75% Géraniol 0,4% Lavandula Hybrida 0,15%	P- T-M- Ph-Px -Ao
		Shampooing Insect Plus Chat et chaton	Margosa, extrait 0,4% Géraniol 0,1% Lavandula Hybrida 0,1%	P- T-M- Ph-Px -Ao

		Poudre Insect Plus chat et chaton	Margousier, extraits 2 % Lavandula hybrida 0,2% Géraniol 0,2% Pyrèthre 0,1%	P- T-M- Ph-Px -Ao
		Mousse insect Plus chat et chaton	Margousier, extraits 0,85 % Lavandula hybrida 0,1% Géraniol 0,05%	P- T-M- Ph-Px -Ao
	VETOBIO [®]	Lotion anti-insectes chien et chat	Matgousier, extraits 0,6 % Lavandula hybrida 0,05% Géraniol 0,4%	P-T
		Poudre anti-insectes chien et chat	Matgousier, extraits 0,6 % Lavandula hybrida 0,05% Géraniol 0,4%	P-T
BEAPHAR	VETO PURE	Shampooing répulsif antiparasitaire chien et chat	Margosa, extraits 0,4% Pyréthrine et pyréthroïdes 0,05%	P-T-M
		Poudre répulsive chien, chat, oiseau, rongeur	Extraits de Margosa 2%, Pyréthrine et pyréthroïdes 0,2%	P-T-M
DEMAVIC Laboratoire		Shampooing sec à forte action répulsive chien et chat	Géraniol 0,9%	P-T-M
		Shampooing répulsif chien et chat	Margousier extraits 0,1% Lavandula hybrida 0,75%	P-T-M
		Spray antiparasitaire à forte action repulsive chat et chien	Géraniol 4,5% Pyréthrine et pyréthroïdes 0,5%	P-T-M
VITAKRAFT Laboratoire vétérinaire	Vitakraft [®]	Shampooing insectifuge pour chat	Margousier, extraits 0,2%	P-T-M
		Shampooing insectifuge pour chien	Margousier, extraits 0,2%	P-T-M
		Spray répulsif pour chat	Margousier, extraits 0,5%	P-T-M
		Spray répulsif pour chien	Margousier, extraits 0,5%	P-T-M
AGROBIOTHERS LABORATOIRE	Vitalvéto [®]	Lotion insectifuge chien et chat	Margousier , extraits 0,4%	P-T-M-Ph
		Poudre insectifuge chien et chat	Margousier, extraits 0,1%	P-T-M-Ph

Laboratoire BIOGANCE	Biospotix®	Spray répulsif chat et petits mammifères	Géraniol 0,7%	P-T-M
		Spray répulsif chien	Géraniol 0,7%	P-T-M
		Shampooing insectifuge chien	Géraniol 0,5%	P-T-M
		Shampooing insectifuge chat	Géraniol 0,5%	P-T-M
AB7 INDUSTRIES	Trixie®	Poudre anti-puces et tiques pour chiens et chats	Géraniol 0,03%, Huile de lavandin 0,38% Icaridine 0,4%	P-T-M
		Shampooing répulsif anti puces et tiques chien et chat	Lavandula hybrida 0,95% Géraniol 0,73% Icaridine 0,9%	P-T-M
		Spray anti-puces et tiques chien	Géraniol 0,12%, Huile de lavandin 1,5% Icaridine 1,5%	P-T-M
Anju Beauté	Anju Beauté®	Lotion antiparasitaire répulsive chien	Margousier extraits 1,5% Géraniol 0,05%	P-T
		Lotion antiparasitaire répulsive chat	Margousier extraits 1,5% Géraniol 0,05%	P-T
AGECOM	Essentiel®	Eco Spray : Lotion antiparasitaire chien et chiot à base d'actif d'origine naturelle	Géraniol 0,135%	P-T
		Eco Spray : Lotion antiparasitaire chat et chaton à base d'actif d'origine naturelle	Géraniol 0,135%	P-T
		Essentiell : Eco Spray : Lotion antiparasitaire - anti-gale Furet, Rongeur, Lapin à base d'actif d'origine naturelle	Géraniol 0,135%	P-T
		Aérosol antiparasitaire chien et chat	Géraniol 0,89%	P-T
		Poudre antiparasitaire chien et chat	Géraniol 0,1%	P-T
		Shampooing antiparasitaire chien et chat	Géraniol 0,9%	P-T
	ACTIPLANT'3	Spray antiparasitaire chien et chat	Géraniol 0,15% Margousier, extraits 0,08% Huile essentielle de lavande 0,08%	P-T-M
		Shampooing antiparasitaire chien et chat	Géraniol 0,15% Margousier, extraits 0,08%	P-T-M
	ANIPUR	Anti-pique, spray chien et chat	Géraniol 0,02%	P-T-M
GREENVET	RHODEO®	Spray antiparasitaire chien, chat et NAC	Géraniol 0,45% Pyréthrine et pyréthroides 0,05%	P-T-M-Ph-Px-Ao
		Shampooing insectifuge chien	Margousier extraits 0,16% Lavandula hybrida 0,64%	P-T-M-Ph-Px-Ao

FRANCODEX Laboratoire	Francodex®	Shampooing insectifuge chien & chat	Margousier, extraits 0,5% Chrysanthemum cinrariifolium, extraits 0,04%	P-T-M-Ph
		Lotion insectifuge chien et chat	Margousier, extraits 0,5% Chrysanthemum cinrariifolium, extraits 0,02%	P-T-M-Ph
		Lotion insectifuge rongeur, lapin, furet	Margousier, extraits 0,5% Chrysanthemum cinrariifolium, extraits 0,01%	P-T-M-Ph
		Lotion apaisante et répulsive pour chien et chat	Margousier, extraits 0,6% Lavandula hybrida 1,4%	P-T-M-Ph
		Poudre antiparasitaire répulsive chien et chat	Margousier, extraits 0,1% Pyrèthre végétal 0,04%	P-T-M-Ph

Tableau 2 : Liste non exhaustive des produits biocides à action répulsive pour animaux de compagnie vendus en France et enregistrés sur le site SIMMBAD et leurs principales caractéristiques (mise à jour octobre 2019)

Près de 175 produits ont pu être recensés, ils sont fabriqués par 14 laboratoires et sont vendus sous une vingtaine de marques différentes. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un inventaire exhaustif des produits disponibles sur le marché, les données récoltées dans ce tableau nous permettent de dégager quelques grandes caractéristiques des antiparasitaires externes à bases de plantes vendus en tant que biocides TP19 en France.

1.3 Espèces ciblées par ces antiparasitaires répulsifs

Les principales familles d'ectoparasites (puces, tiques, poux, moustiques, phlébotomes) sont ciblées par les insectifuges à base de plantes du commerce :

- 94,5 % des produits inventoriés revendiquent une action contre les puces, les tiques et les moustiques
- 5,5 % revendiquent seulement une action contre les puces et les tiques
- 40 % intègrent une efficacité contre les phlébotomes dans leurs indications

- 33% sont présentés comme étant actifs contre les poux et les aoutats

1.4 Formes d'application et durée d'action

Tout comme les médicaments antiparasitaires vétérinaires, les antiparasitaires externes à base de plantes commercialisés en France sont présentés sous diverses formes galéniques : pipettes, colliers, pulvérisateurs, shampooing, aérosol ou poudre.

Les pipettes contiennent des formes liquides telles que des solutions ou des émulsions de substances actives et sont destinées à être appliquées sur des zones cutanées limitées, généralement en un point d'application entre les scapulas pour les carnivores domestiques, on qualifie ce mode d'administration de « Spot-on ».

Les colliers sont constitués d'une matrice polymère de basse densité (en polyéthylène, polyvinyle ou polyuréthane) imbibée de substances actives et les libérant de façon progressive sur une longue durée (Witchey-Lakshmanan, 1999). Les substances volatiles forment un nuage autour de l'animal tandis que les substances liquides diffusent vers la peau de l'animal en fonction du gradient de concentration (Beugnet, Franc, 2012). En plus des substances actives, le collier peut contenir des agents de dispersion, substances lipidiques (silicones, acides gras etc.) qui facilitent la diffusion à la surface de la peau (Page, 2008).

Les autres formes galéniques comprennent les lotions, les aérosols ainsi que des formes solides comme les poudres. Elles sont destinées à une application sur l'ensemble du pelage de l'animal, avec ou sans friction. Bien que faciles d'usages, ces formes possèdent souvent une très faible rémanence (Taylor, 2001).

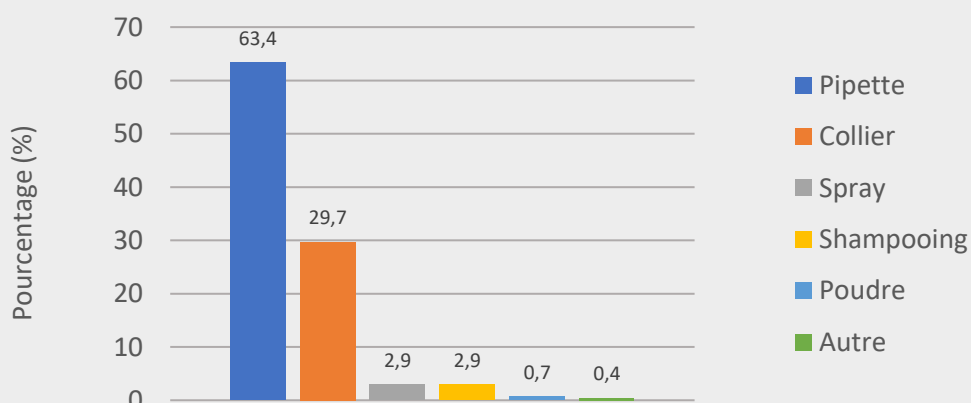


Figure 3 : Proportions des différentes formes galéniques d'antiparasitaires externes à base de plantes commercialisées en France parmi les produits biocides recensés.

Parmi les antiparasites à base de plantes, les pipettes et colliers sont les formes d'application les plus représentées avec respectivement 111 et 52 produits recensés contre moins d'une vingtaine pour les autres formulations réunies.

La durée d'action revendiquée pour ces produits varie fortement selon leur forme galénique.

1.4.1 Durée d'action des pipettes répulsives

La durée d'action des produits sous forme de pipettes annoncée par les fabricants varie entre de 3 et 5 semaines et 81% de ces répulsifs garantissent une efficacité répulsive pendant au moins 4 semaines. Ces durées d'actions sont donc très similaires à celles de la plupart des médicaments antiparasitaires vétérinaires en pipettes tels que *Advantage*®, *Advantix*®, *Advocate*®, *Effipro*®, *Fipronil*®, *Frontline*®, *Stronghold*®, *Vectra Felis*®, *Vectra 3D*® etc. (DMV, 2018)

1.4.2 Durée d'action des colliers répulsifs :

La durée d'action revendiquée pour les colliers est plus longue, elle est de 3,25 mois en moyenne et varie entre 2 et 4 mois sur l'ensemble des produits recensés. C'est moins que la durée d'action des principales marques de colliers antiparasitaires appartenant à la catégorie du médicament vétérinaire : *Seresto*® [5-6 mois] et *Scalibor*® [7-8 mois] (DMV, 2018)

1.4.3 Durée d'action des autres types de formes d'application (spray, shampooing, poudre etc.)

La durée revendiquée pour ces produits est assez variable, mais est généralement assez réduite. Elle varie de quelques jours à une semaine et une grande majorité ne revendique même aucune rémanence suite à l'application de ces types de produits insectifuges.

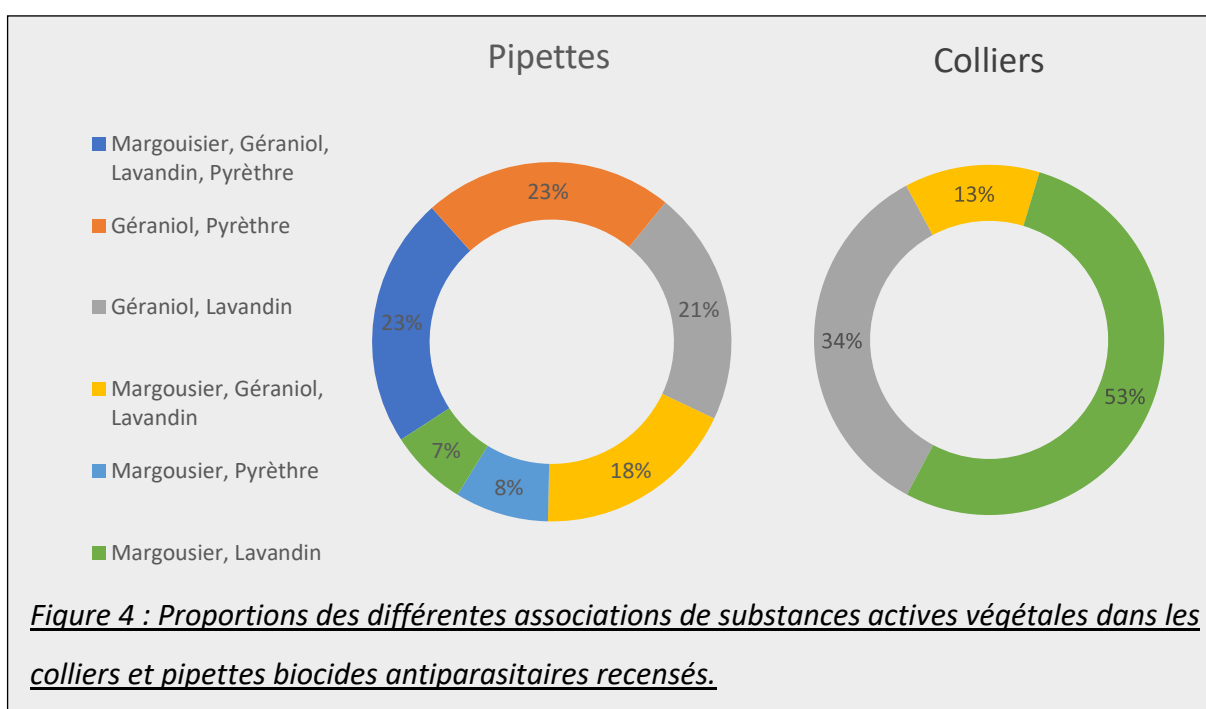
1.5 Composition des antiparasitaires externes à base de plantes

1.5.1 Substances actives végétales

On retrouve uniquement 4 grandes substances actives végétales parmi tous les produits recensés, il s'agit de l'**extrait de Margousier**, l'**huile essentielle de Lavandin** (*Lavandula hybrida*), le **géraniol** et les **extraits de pyrèthre**.

Le géraniol est la substance active la plus utilisée, elle entre dans la composition de 67 % des spécialités recensées, suivi par l'extrait de margousier, présent dans 54 % des produits, puis par l'huile essentielle de lavandin (49 %) et enfin les pyréthrine et pyréthroides (23 %).

Ces substances actives sont très souvent associées les unes aux autres. Près de deux tiers des spécialités sont un mélange d'au moins deux substances actives végétales. En effet, seul 34% des produits ne contiennent pas plus d'une seule substance active et ces produits à principe actif unique sont tous à base d'huile de margousier ou de géraniol. L'huile essentielle de lavandin et les pyréthrine sont quant à eux toujours associés à d'autres substances actives. Ces associations d'actifs végétaux varient d'une marque à l'autre et selon la forme galénique du produit (Fig. 3).



Les extraits végétaux présents dans ces insectifuges représentent en moyenne 5% de la masse totale des ingrédients, ce chiffre varie de 0.45% à 13% selon les marques. Les concentrations médianes individuelles des 4 substances actives végétales des spécialités recensées sont présentées ci-dessous dans le Tableau n°3. On remarque qu'à l'exception de l'extrait de margousier, les actifs végétaux sont utilisés à une concentration inférieure à 2% dans plus de la moitié des produits finaux.

Substance active / Extrait de plante	Concentration médiane (% m/m)	Valeurs extrêmes (% m/m)
Extrait de margousier	3,7 %	[0,225 % - 8 %]
Géraniol	0,75 %	[0,24 % à 13 %]
Huile essentielle de lavandin	1,5 %	[0,05 % à 4,5 %]
Pyréthrines et pyréthroides	1,2 %	[0,02 % à 5 %]

Tableau 3 : Valeurs médianes et extrêmes des concentrations des substances actives / extraits de plante entrant dans la composition des antiparasitaires externes à base de plantes recensés.

Il n'existe pas de différence de composition majeure entre des produits destinés à des espèces différentes. En effet, la composition des produits d'une même marque est généralement la même que ce produit soit destiné aux chats, aux chiens ou aux nouveaux animaux de compagnies. Il existe tout de même une exception pour les antiparasitaires à base de pyrèthre, en effet 50% des marques qui utilisent ce principe actif pour leur gamme chien ne l'utilisent pas pour les chats. La seule distinction notable entre les produits pour des espèces ou stades physiologique différents est la dose de produit vendue et non les concentrations en substances actives utilisées. Ainsi le volume des pipettes varie de 0.375mL pour les jeunes animaux ou les petits mammifères, jusqu'à 8mL pour les grands chiens.

1.5.2 Substances actives de synthèses

Il est important de noter que certains antiparasitaires à base de plantes utilisent des substances actives répulsives de synthèse en plus des actifs végétaux, mais ces produits représentent moins de 10% de tous les produits recensés.

Les deux principaux répulsifs de synthèse que l'on trouve dans ces produits sont l'**icaridine** et le **IR3535** (*ethyl butylacetylaminopropionate*), ce sont des molécules de synthèse dont l'efficacité répulsive est bien documentée contre divers arthropodes et font partie des substances répulsives de synthèse les plus utilisées dans le monde (Tavares et al., 2018).

La présence de ces molécules dans des répulsifs pour animaux de compagnie n'est pas problématique lorsque ces produits ne revendiquent aucune composition entièrement végétale, et se présentent simplement comme des antiparasitaires répulsifs pour animaux de

compagnie. Cependant, pour une minorité d'entre eux, le packaging ou les formulations sont litigieuses car elles peuvent laisser penser implicitement au consommateur que le produit ne contient pas de substances de synthèses. Bien qu'aucune allégation explicite du type « 100% d'actifs d'origine végétale » ou « sans produits de synthèses » ne soient affichées sur ces produits, on peut parfois trouver des mentions tels que « aux extraits végétaux » ou encore « à base de plantes ».

Dans l'exemple ci-contre, cet antiparasitaire pour chaton contenant du margosa (5%) et de l'IR3535 (5%) multiplie les références visuelles aux actifs végétaux. La présence d'extrait de margousier est mise en avant à la fois sur le visuel est dans le descriptif du produit proposé par le laboratoire : « Elles contiennent des extraits d'origine végétale de Margosa (Neem), arbre reconnu pour ses propriétés répulsives contre les insectes. » tandis que la présence d'ethyl-



Figure 5 : Visuel d'un emballage d'antiparasitaire pour chaton à base d'IR3535 et d'extraits de margousier. (Illustration tirée du site fabricant www.beaphar.com)

butylacetylaminopropionate n'est visible que pour un consommateur averti qui chercherait au dos du produit la liste des substances actives.

1.5.3 Autres ingrédients entrant dans la composition des biocides antiparasitaires

En plus des substances actives, d'autres ingrédients entrent dans la composition finale des produits répulsifs, ce sont les excipients. Ce ne sont généralement pas des composés pharmacologiques actifs, mais participent à la forme physique, aux caractéristiques de diffusions et de stabilité du produit final. Ce sont par exemple des solvants, des émulsifiants, des potentialisateurs, des conservateurs, des parfums ou des colorants. Cependant, d'après l'article 69 du règlement Européen 528/2012, seule la liste des substances actives contenues dans le produit doit obligatoirement figurer sur l'emballage. Ainsi, la liste des ingrédients autres que les principes actifs n'est quasiment jamais communiquée par les laboratoires.

D'après les données les données récoltées sur les fiches sécurités de certains de ces biocides répulsifs, il semblerait que les excipients les plus couramment utilisés pour les pipettes soient de la glycérine, le propylène glycol ou des huiles végétales mais d'autres substances sont probablement utilisées. L'ajout d'huiles essentielles en guise de parfum est aussi fréquent sans qu'elles n'apparaissent dans la liste des substances actives (menthe poivrée, camphre, arbre à thé, Ylang ylang etc.). On y trouve aussi des parfums de synthèses et des conservateurs tels que l'hydroxytoluène butylé qui est couramment employés en cosmétique.

1.6 Prix moyen des antiparasitaires répulsifs

Les prix publics des principales animaleries en ligne ont été utilisées et une trentaine de produits ont été comparés. Il ressort de cette succincte analyse que les produits biocides antiparasitaires externes à base de plantes sont vendus à des prix bien inférieurs aux médicaments vétérinaires antiparasitaires disponibles en vente libre.

Par exemple, les pipettes antiparasitaires répulsives pour chat sont en moyenne 34% moins cher que les pipettes médicamenteuses pour chat. (Prix moyen de 3.2€ pour un biocide et de 4.3€ pour un médicament).

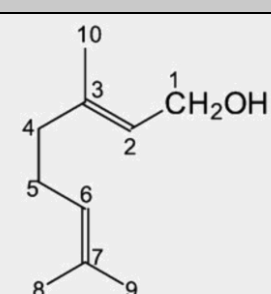
Pour les colliers la différence est plus marquée, les biocides sont 2 à la 3 fois moins onéreux que les médicaments (7,5€ en moyenne pour un collier répulsif contre 15 à 25€ pour les antiparasitaires médicamenteux *Scalibor*® et *Seresto*®). Cependant, compte tenu de la durée d'action presque deux fois plus longue pour les colliers médicamenteux comparés aux biocides, les prix sont similaires une fois rapportés à la durée de traitement.

2. Synthèse des données bibliographiques sur l'efficacité et la toxicité du géraniol

2.1 Présentation de la molécule

Le géraniol, est un composé de la famille des alcools terpéniques, on le retrouve dans les huiles essentielles de très nombreuses plantes aromatiques (Chen, Viljoen, 2010) (Tisserand, Young, 2013). Il est par exemple présent dans les huiles essentielles de palmarosa, de citronnelle, de géranium, de rose ou de citron. La substance commerciale portant le nom de « Géraniol » est en fait un mélange de deux isomères, le géraniol (*trans*) et le nérol (*cis*) qui ne diffèrent que par la stéréochimie d'une de leurs doubles liaisons.

Le Géraniol est couramment extrait par distillation fractionnée (Murata et al., 1982) à partir de de l'essence de plamarosa (*Cymbopogon martinii*) qui est très concentré en géraniol (74,5 à 81,0 %) (Raina et al., 2003) *mais aussi* de citronnelle (*Cymbopogon winterianus* et *narius*) (Tisserand, Young, 2013a). Enfin le géraniol peut également être obtenu par synthèse chimique (Zhao et al., 2016), ou au moyen de micro-organismes génétiquement modifiés.

Détails	Structure chimique
<u>Nom</u> : Géraniol (3,7-dimethylocta-trans-2,6-dien-1-ol)	
<u>Formule chimique</u> : C ₁₀ H ₁₈ O	
<u>Numéro CAS</u> : 106-24-1	
<u>Numéro CE</u> : 203-377-1	
<u>Synonymes</u> : Rhodinol ; 2,6-diméthyl-trans-2,6-octadien-8-ol ; (E)-3,7-diméthyl-2,6-octadien-1-ol.	
<u>Figure 6 : Identification et structure chimique du Géraniol</u> Elaboré d'après les données de l'INRS (Jargot et al., 2017).	

Le géraniol est un liquide huileux jaune translucide qui possède un goût et une odeur de rose caractéristique. Du fait de cette spécificité, il est un des composés aromatiques le plus utilisé dans l'industrie de la parfumerie, de l'agroalimentaire ou des produits d'entretien. On le retrouve par exemple dans près de 76 % des produits désodorisants commercialisés en Europe (Rastogi et al., 2001). Le géraniol d'origine naturelle ou synthétique est aussi de plus en plus utilisé en tant qu'agent insecticide est répulsif. A ce titre, il entre dans la composition de nombreux produits biocides dans la catégorie produits de lutte contre les nuisibles (type de produits insecticides (TP) 18 - et répulsifs (TP 19)) (règlement 528/2012/UE). Pour l'instant,

le géraniol n'est pas inscrit sur la liste de l'Union Européenne des substances actives approuvées dans les produits biocides (ANSES, 2019), une évaluation du géraniol est en cours au niveau européen et c'est l'ANSES qui a été désignée comme autorité compétente pour l'évaluation du géraniol. Sa commercialisation en France est cependant autorisée en pendant cette période d'évaluation conformément à la réglementation en vigueur (cf. partie législation : période transitoire) Son utilisation dans les répulsifs pour insectes est très fréquente, plus de 500 produits biocides TP19 contenant du géraniol pour un usage répulsif contre les moustiques ou les tiques sont recensés en France par la plateforme en ligne du ministère de l'environnement SIMMBAD.

2.2 Efficacité contre les ectoparasites d'intérêt vétérinaire

Malgré que les mécanismes d'action du géraniol ne soient pas entièrement connus, ses effets insecticides et répulsifs sur quelques arthropodes sont quant à eux bien documentés (Priestley et al., 2006), notamment contre certains ectoparasites tels que les moustiques, les tiques ou les poux.

2.2.1 Moustiques et phlébotomes

En raison de son importante utilisation dans le domaine des répulsifs anti-moustiques humains, les effets du géraniol ainsi que diverses spécialités du commerce en contenant ont été bien étudiés contre les moustiques. La plupart des informations trouvées dans la littérature provient d'études testant l'efficacité de répulsifs anti-moustiques du commerce destinés à l'homme.

a) *Moustiques*

Le géraniol possède *in vitro* un effet ovicide ($LC_{50}=0,67 \mu\text{g/mL}$) et larvicide ($LC_{50}=6,9 \mu\text{g/mL}$) (Tabari, Youssefi, Esfandiari, et al., 2017). Son activité adulticide est quant à elle limitée.

L'effet du géraniol contre les adultes, celle qui nous intéresse le plus en médecine vétérinaire, est majoritairement répulsive plutôt qu'insecticide. En effet, il a été observé seulement 30 % de mortalité contre les adultes *Culex pipiens* exposés aux vapeurs d'une solution de géraniol à $5 \mu\text{g/L}$ pendant 4h (Tabari, Youssefi, Esfandiari, et al., 2017). Cette activité répulsive est bien documentée, elle est variable selon l'espèce de moustique, la dose de géraniol utilisée ainsi que le mode d'utilisation (vapeur *versus* contact direct).

Des études (Müller et al., 2009 ; Sirak-Wizeman et al., 2008 ; Hao et al., 2008) ont montré une forte activité répulsive des vapeurs de géraniol générées par différents diffuseurs anti-moustiques du commerce. Par exemple, une diffusion de 0,1 g/h de géraniol dans un espace clos a montré jusqu'à 97 % de répulsion contre *Aedes aegypti* (Müller et al., 2009) et la diffusion de 45 à 6 mg/h de géraniol a aussi montré des effets sur *Culex* spp (39 % de répulsion) (Sirak-Wizeman et al., 2008). Des bougies concentrées à 0,5 % de Géraniol montrent également une activité répulsive significative (84,5%) en intérieur contre les moustiques (Müller et al., 2008).

Plusieurs articles étudient également l'efficacité de solutions répulsives anti-moustiques destinées à une application sur la peau ou les vêtements (Semmler et al., 2014 ; Omolo et al., 2004 ; Rodriguez et al., 2015 ; Barnard, Xue, 2004). Ces études montrent une bonne efficacité répulsive sur au moins deux genres de moustiques différents, *Aedes* et *Culex*. Cependant, cette efficacité est variable selon les espèces de moustiques et selon la concentration en géraniol de la solution testée. Les solutions contenant 1 % et moins de géraniol se sont montrées inefficaces contre *Aedes aegypti* (Semmler et al., 2014). Pour les solutions comprises entre 5 % et 25 % de Géraniol, une bonne activité répulsive a été montrée contre notamment *Aedes albopictus*, *Aedes aegypti*, *Culex nigripalpus* et *Ochlerotatus triseriatus*.

La dose qui repousse 50 % des moustiques lors de tests *in vitro* sur avant-bras humains est de 0,11 µg/cm² pour *Anopheles gambiae*, ce qui est trois fois plus puissant que le DEET (DR₅₀=0,33µg/cm²) dans les mêmes conditions (Omolo et al., 2004).

Cependant, l'activité répulsive du géraniol est de courte durée, elle varie entre 2h et 4h selon l'espèce, contre en moyenne 5-6 h pour les solutions à base de DEET (Rodriguez et al., 2015 ; Barnard, Xue, 2004)

Seule une étude a testé des solutions répulsives anti-moustiques à base de géraniol sur l'animal. Celle-ci a été publiée en 2010 par l'association américaine de contrôle des moustiques (American Mosquito Control Association) et a testé une solution aqueuse de géraniol concentrée à 2 % appliquée sur le pelage de poneys. Les auteurs ont montré que 3 h après l'application, il n'y avait plus aucune efficacité répulsive contre *Aedes aegypti*, et considèrent que cette durée de protection est insuffisante pour être acceptable en tant que répulsif anti-moustique destiné aux chevaux (Reeves, Miller, 2010).

b) *Phlébotomes*

Concernant l'effet du géraniol contre les phlébotomes, peu d'études ont été réalisées, et les seules réalisées testent l'efficacité répulsive des vapeurs de géraniols émises par des dispositifs du commerce telle que des bougies ou vaporisateurs.

Dans ces études, l'activité répulsive du géraniol envers les phlébotomes est très variable selon le dispositif utilisé. Elle est de 79 % en intérieur pour des bougies à 5 % de géraniol dans une étude de (Müller et al., 2008) alors qu'un vaporisateur du commerce diffusant 4 à 6,5 mg de géraniol par heure n'a montré aucune efficacité répulsive d'après une autre étude de 2008 (Sirak-Wizeman et al., 2008)

De par le faible nombre d'études concordantes et la nature des dispositifs testés, la littérature ne nous permet de tirer que peu d'enseignements concernant un usage vétérinaire du géraniol contre les phlébotomes.

2.2.2 Acarieus (tiques et agents de gale)

On trouve dans la littérature des études mettant en évidence l'effet acaricide du géraniol sur diverses espèces d'acarieus parasites. Par exemple, l'effet répulsif du géraniol sur des tiques de bovin a été mis en évidence pour une solution aqueuse de géraniol à 1 % (Khallaayoune et al., 2009), ou encore, il a été montré que des concentrations allant de 0,5 % à 2 % de géraniol avaient un effet acaricide de 100 % sur *Dermanyssus galinae* après 24 h de contact *in vitro* (George, Biron, et al., 2009).

Outre ces études portant sur l'efficacité du géraniol sur des ectoparasites d'animaux de rente, on trouve également des études portant sur des espèces d'acarieus importantes en médecine des animaux de compagnie tel qu'*Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus* ou *Otodectes cynotis*.

a) Tiques :

Comme pour les répulsif anti-moustiques, l'efficacité des répulsifs anti-tiques à base de géraniol est bien documentée grâce à son usage dans les répulsifs humains. Plusieurs études ont mis en évidence une activité répulsive sur les nymphes et adultes de diverses espèces de tiques. (Bissinger et al., 2014 ; Kröber et al., 2013 ; Khallaayoune et al., 2009 ; Thorsell et al., 2006)

- *Ixodes ricinus*

Espèce pour laquelle il existe le plus grand nombre d'études de par son rôle important dans la transmission de maladies vectorielles infectieuses à l'Homme, et notamment de la borréliose de Lyme en Europe (ANSES, 2018). Il ressort de ces différentes études un effet répulsif significatif du géraniol sur les nymphes et adultes d'*Ixodes ricinus*.

Par exemple une étude (Thorsell et al., 2006) montre qu'une solution alcoolique à 10% de géraniol possède *in vitro* jusqu'à 8 h d'activité répulsive sur des nymphes d'*Ixodes ricinus*.

Une publication de l'Institut de Biologie de l'Université de Neuchâtel (Kröber et al., 2013) présente des données obtenues par des tests *in vivo* sur des volontaires et *in vitro* (sur plaque de verre) sur des nymphes d'*Ixodes ricinus*. Cette étude permet de déterminer les efficacités (pourcentage de tiques affectées) de différentes substances actives vis-à-vis de la tique *Ixodes ricinus* sur une gamme étendue de concentrations appliquées (0,001 mg/m² à 1 mg/m²), et notamment la détermination de la dose conduisant à 75 % de tiques repoussées, dite « ED₇₅ ». Ainsi les auteurs ont trouvé *in vitro* une ED₇₅ comprise entre 0,131 à 0,158 mg/cm², ce qui est bien supérieurs aux répulsifs de synthèses classiquement utilisés (ED₇₅=0,012-0,013 mg/cm² *in vivo* et 0,002-0,006mg/cm² *in vitro* pour l'icardine, IR3535 et le DEET). Cette étude ne permet cependant pas de définir de temps de protection procuré par les solutions de géraniol, puisque le produit s'évapore relativement rapidement (< 1 h).

- *Rhipicephalus sanguineus* – *Dermacentor* sp. :

Une seule étude mentionne ces espèces (Bissinger et al., 2014), elle étudie l'activité répulsive d'une solution à base de géraniol *in vitro* et *in vivo*.

Dans la partie expérimentale *in vitro* de cette étude, la surface du fond d'une boîte de pétri (recouverte de papier filtre) est divisée en deux parties égales (voir Figure 7), et l'une de ces deux parties est traitée au choix avec une solution à 5 % de géraniol diluée dans de l'isopropanol ou une solution de DEET à 15 % (contrôle positif). Aucun traitement n'est appliqué pour le groupe contrôle négatif. Puis les tiques sont placées dans la boîte de pétri 2,5h ou 3,5h après l'application de la substance à tester, permettant à celle-ci de sécher complètement. Les résultats de l'expérience (figure 8) montrent une activité répulsive de 100 % à 2 h et 3,5 h après traitement de la surface pour la solution à 5 % de géraniol et le DEET, à la fois contre *Dermacentor* et *Rhipicephalus*.

Fig. 7- Dispositif expérimental utilisé dans la partie évaluation in vitro de l'étude de Bissinger et al. 2013.

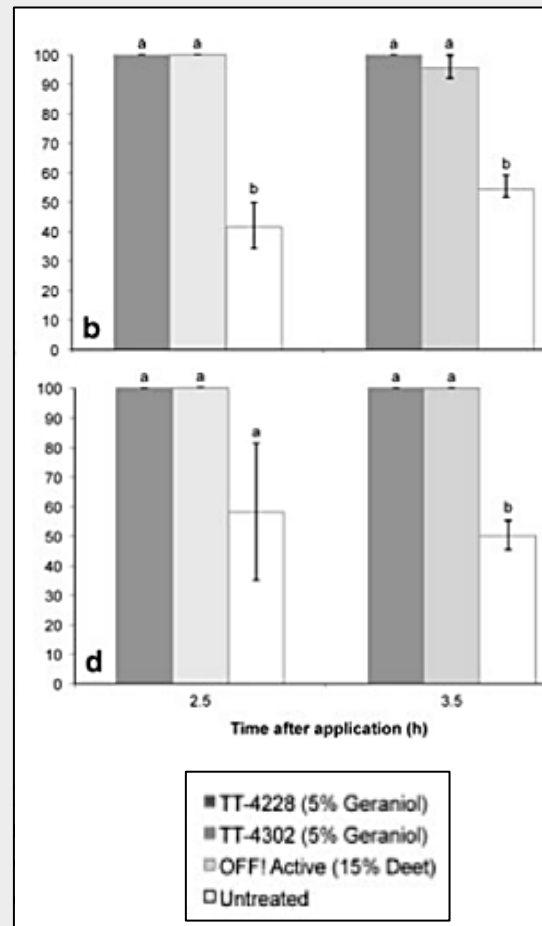


La partie gauche contient un papier filtre imbibée de la substance répulsive à tester et la partie droite un papier filtre non traité. Pour le contrôle, les deux parties étaient non traitées

La partie *in vivo* de l'étude s'est déroulée en juin dans une forêt de feuillus et de conifères en Géorgie (USA), avec de fortes concentrations de tiques *Dermacentor* sp. Dans celle-ci, les chaussettes de 5 participants ont été traitées à 1mL/600cm² avec une solution de géraniol à 5 % diluée dans de l'éthanol. Puis à 2,5 h ou 3,5 h après le traitement, les volontaires se sont ensuite promenés pendant 15 minutes dans la forêt.

A l'issue des 15 minutes, le nombre de tiques présentes sur les chaussettes était compté et comparé à celui obtenu sans traitement ou après traitement avec du DEET à 15 %. Les résultats ont montré un effet répulsif de 90 % à 2,5h et de 70 % à 3,5h pour la solution de géraniol à 5%, ce qui est bien supérieur à la protection procurée par le répulsif de synthèse dans les mêmes conditions (52 % à 2,5 h et 18% à 3,5 h).

Fig. 8 – Résultats de l'expérience de Bissinger et al. 2013 testant in vitro l'efficacité répulsive du géraniol contre les tiques du genre *Dermacentor* et *Rhipicephalus*.



Pourcentage moyen de répulsion de la solution à 5% de géraniol, du DEET et du témoin non traité contre b) *Dermacentor* et d) *Rhipicephalus sanguineus* à 2.5 et 3.5h après application du traitement.

b) *Otodectes cynotis* :

In vitro, le géraniol possède une activité acaricide intéressante sur l'agent de la gale des oreilles *Otodectes cynotis* d'après une étude de 2005 (Traina et al., 2005). Dans celle-ci, les auteurs ont placé des groupes de 30 acariens dans des boîtes de pétri préalablement tapissées d'un papier buvard imbibé de différentes substances à tester. Ils ont notamment testé des solutions de géraniol à 1 %, 5 % et 1 % diluée dans de l'huile de paraffine, de l'huile de paraffine seule et une solution de chlorure de sodium à 0,9 % en guise de contrôle.

L'huile de paraffine seule a montré une faible activité acaricide avec une moyenne de survie de 66 h pour les acariens en contact avec cette substance. En revanche, l'huile de paraffine additionnée de 5 à 10 % de géraniol a montré une activité acaricide *in vitro* élevée avec 100 % de mortalité dans la première heure de contact avec la solution. La solution 1 % avait une moindre efficacité, en effet, la médiane de survie pour les acariens exposées à cette solution était de 14 h.

Bien que le mode d'action du géraniol soit inconnu, cette étude montre une activité acaricide *in vitro*, cependant, les auteurs rappellent la nécessité d'effectuer des tests de toxicité sur la peau des animaux avant d'envisager de développer des formulations antiparasitaires à base de géraniol.

c) *Psoroptes cuniculi* :

L'activité acaricide du géraniol a été montrée *in vitro* contre *Psoroptes cuniculi*, un acarien responsable de la gale d'oreilles chez le lapin par Perrucci et al., 1995. Dans cette étude, les auteurs ont mis en évidence une activité acaricide par contact direct (100 % de mortalité pour une solution 0,125 % de géraniol), mais aussi par inhalation des vapeurs de géraniol sans contact direct avec la solution (95 à 96,7 % de mortalité suite à l'inhalation des vapeurs d'une solution à 16 % de géraniol).

2.2.3 Puces

Bien qu'étant un parasite d'intérêt vétérinaire majeur en médecine canine, aucune étude portant sur l'efficacité du géraniol contre les œufs, larves, ou adultes *Ctenocephalides* sp. n'a été trouvée dans la littérature, malgré l'effet répulsif quasi systématiquement avancé par les fabricants d'antiparasitaires à base de géraniol envers ces dernières.

2.2.4 Conclusion partielle

De nombreuses études viennent appuyer l'existence d'une activité répulsive et insecticide pour le géraniol *in vitro* et *in vivo* envers divers insectes, y compris envers des parasites d'intérêts en médecine vétérinaire des animaux de compagnie. Cependant, la durée d'action du géraniol est assez faible puisqu'il s'agit d'un monoterpène assez volatile (Gilpin et al., 2009), en effet dans les études décrites ci-dessus son activité est généralement inférieure à 4 heures.

2.3 Mode d'action du géraniol

Très peu de choses sont connues quant au mode d'action du géraniol, certains auteurs avancent un effet insecticide par étouffement et déshydratation de l'insecte en agissant de façon mécanique au niveau de la chitine (constituant de la cuticule externe des insectes). Une perturbation des moyens olfactifs de l'insecte est aussi envisagée pour expliquer son mode d'action (Hao et al., 2008). Enfin compte tenu l'efficacité répulsive et insecticide de ses vapeurs (Müller et al., 2009 ; Sirak-Wizeman et al., 2008 ; Hao et al., 2008), un mécanisme neurotoxique et aussi suspecté.

2.4 Données bibliographiques concernant la toxicité du géraniol chez les animaux de compagnie

2.4.1 Informations toxicologiques générales

Le géraniol est actuellement en court d'évaluation par l'ANSES pour son utilisation en tant que substance active dans les biocides TP19. Les résultats de cette évaluation ne sont pas encore connus, mais un rapport d'évaluation de sa toxicité en vue de son autorisation d'utilisation dans les produits phytopharmaceutique a été réalisé par l'INRS (Jargot et al., 2017).

La toxicité aigüe du géraniol est faible par voie orale, la dose létale 50 est supérieure à 2000 mg/kg de poids vif chez le rat. De même pour la toxicité aigüe par voie cutanée avec une $DL_{50} > 5000$ mg/kg de poids vif chez le lapin. Aucune étude concernant la toxicité aigüe par inhalation n'est disponible. C'est une substance fortement irritante pour la peau chez le lapin et le cobaye, elle est aussi sévèrement irritante pour les yeux. En effet, les tests cutanés réalisés à différentes concentrations (5 %, 12,5 % et 100 %) ont montré qu'aux plus hautes concentrations, une irritation est observée avec une opacité de la cornée, des lésions de l'iris,

une rougeur et un épaississement de la conjonctive. L'opacité de la cornée était toujours présente à la fin de la période d'observation, soit 21 jours après le traitement. Le géraniol est également considéré comme un sensibilisant cutané.

Aucune étude de toxicité subchronique ou chronique sur le géraniol n'est disponible, cependant on connaît celle du géranyl acétate, un composé de structure chimique proche. Celui-ci présente une faible toxicité à moyen long terme chez la souris et le rat avec une NOAEL de 1000 mg/kg/j de poids vif.

Enfin l'écotoxicité du géraniol est faible, il est quasi totalement dégradé au bout de 3 jours dans l'environnement, et présente une faible bioaccumulation (EFSA, 2012).

2.4.2 Identification des dangers

Le géraniol ne possède pas encore de normes d'étiquetages harmonisées au niveau européen, cependant, au vu des connaissances disponibles sur sa toxicité, la plupart des industriels affichent les mentions suivantes :

- Corrosion/irritation cutanée, catégorie 2 ; H315
- Sensibilisation cutanée, catégorie 1 ; H317
- Lésions oculaires graves/irritation oculaire, catégorie 1 ; H318

2.4.3 Rapport de cas d'intoxications au géraniol dans l'espèce féline

Bien que le risque toxicologique du géraniol soit évalué comme faible pour de nombreux mammifères, des cas d'intoxications sont possibles selon les espèces et les paramètres d'exposition à cette substance. D'après les données du Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires collectées entre 2008 et 2009 (Mailland, 2011), de nombreuses suspicions d'intoxication au géraniol sont rapportés chez les animaux de compagnie.

e) Epidémiologie et voie d'exposition

La plupart des cas d'intoxications concernent le chat, qui semble plus sensible à cette substance que le chien. Le géraniol concernait 1,3 % du total des appels pour intoxication chez le chat au C.N.T.I.V. Chez le chat, 22 cas d'intoxication avec des produits contenant du géraniol ont été rapportés par le CNITV pour l'année 2008-2009 (Mailland, 2011). 86 % de ces intoxications faisaient suite à l'application volontaire d'un produit à base de géraniol, notamment dans le cadre de la lutte antiparasitaire.

Les chats peuvent s'intoxiquer par voie cutanée lorsque la dose n'est pas respectée, ou par ingestion lors de la toilette suivant l'application du produit. Le géraniol est bien absorbé par voie orale avec un taux supérieur à 80 %, indépendamment de la dose d'administration (Jargot et al., 2017). Du fait de sa nature lipophile il est également bien absorbé par voie cutanée, et la présence de plaies, dues aux piqûres de puces par exemple, sont susceptibles de faciliter cette absorption. Il est ensuite rapidement éliminé, principalement par voie urinaire (54 %) le reste est éliminé dans l'air et les fèces (Jargot et al., 2017).

En tant que terpène, après absorption et diffusion dans l'organisme, il est métabolisé par le foie où il subit diverses réactions de conjugaison comme une glucurono-conjugaison (Pavan et al., 2018). Le déficit physiologique en certaines enzymes de glucuronoconjugaison chez le chat explique peut-être sa plus grande sensibilité apparente face au géraniol (Plumlee, 2004).

f) Signes cliniques

Les signes cliniques rapportés sont essentiellement d'ordre digestifs et nerveux, mais des signes respiratoires ou cutanés peuvent aussi être présents. Les principaux signes cliniques observés et leur fréquence sur 22 animaux d'après les données du CNTIV entre 2008 et 2009 sont compilés dans le tableau n°4 ci-dessous (Mailland 2011). Les signes digestifs sont les plus fréquemment rencontrés, ils sont probablement liés au caractère irritant du géraniol sur la muqueuse digestive. Les signes d'intoxication apparaissent dans la majorité des cas entre 1-12h après l'exposition au géraniol.

Signes cliniques observés	Nombre d'animaux atteints
Hypersalivation	8 (36,4 %)
Vomissements	2 (9,1 %)
Prostration	4 (18,2 %)
Ataxie	3 (13,6 %)
Trémulations musculaires	3 (13,6 %)
Hyperesthésie	1 (4,5 %)
Dyspnée	4 (18,2 %)
Glossite	1 (4,5 %)
Ulcères buccaux	1 (4,5 %)
Diarrhée	1 (4,5%)
Alopécie	1 (4,5%)
Érythème cutané	1 (4,5%)
Nécrose cutanée	1 (4,5%)
Prurit	1 (4,5%)

Tableau 4 : Principaux signes observés lors d'intoxication au géraniol dans l'espèce féline, d'après les données récoltées par le C.N.T.I.V entre 2008 et 2009. (Mailland 2011)

Des troubles nerveux similaires ont été observés lors des études de toxicité aiguë du géraniol sur les rats, en effet, à haute dose les auteurs rapportent par exemple de l'ataxie, une diminution de l'activité motrice et des comas (Lei et al., 2019).

g) Traitement, évolution et pronostic

Aucun traitement spécifique n'existe pour les intoxications au géraniol. La démarche à suivre repose sur la mise en place de traitements éliminatoires et symptomatiques. Si le contact est cutané, il est conseillé de laver l'animal à l'eau tiède et au savon afin de limiter au maximum l'exposition cutanée au géraniol. En cas d'exposition par voie orale, un lavage de la gueule de l'animal dans un premier temps puis l'administration de charbon actif sont indiqués. Un traitement symptomatique pourra être mis en place en fonction des principaux signes observés (pansements gastriques, traitement anticonvulsivant, soins cutanés locaux etc.).

Enfin, le pronostic est la plupart du temps favorable. Dans les cas décrits par le CNTIV (Mailland 2011), l'intoxication est aiguë, elle dure entre 1 h et 12 h pour 50 % des cas décrits et dans 22,7 % des cas, les signes ont duré moins d'une heure. L'intoxication au géraniol est classée comme bénigne à modérée dans 86,4 % des cas, et sévère dans 13,6 %.

3. Synthèse des données bibliographiques sur l'efficacité et la toxicité de l'huile essentielle de lavandin

3.1 Présentation de l'huile essentielle de lavandin

Le lavandin, un hybride stérile entre deux espèces de lavandes (*L.angustifolia* x *L. latifolia*), est une plante aromatique cultivée dans le monde entier pour son huile essentielle qui trouve des applications en parfumerie, en cosmétique, dans l'industrie agroalimentaire ou plus récemment dans des produits d'aromathérapie. Plusieurs cultivars de cet hybride existent, les plus utilisés pour la production d'huile essentielle sont *Abrialis* et *Grosso* (Tisserand, Young, 2013a).

L'extrait de lavandin est une substance active présente dans de nombreux biocides antiparasitaires pour chiens et chats, que l'on retrouve sous plusieurs dénominations commerciales telles que « *lavandin* », « *huile essentielle de lavandin* » « *huile essentielle de lavande* » ou encore « *extraits de lavandin* ». Plus de 430 produits biocides TP19 contenant du lavandin et ayant une indication contre les puces ou les tiques sont inscrits à l'inventaire des biocides présents sur le marché français (SIMMBAD, plateforme en ligne publique du ministère chargé de l'environnement).

Cette substance active est nommée et définie par l'Agence européenne des produits chimiques comme suit : « Lavandin, *Lavandula hybrida* - extraits, n° CAS : 91722-69-9, correspond à l'huile essentielle obtenue par entraînement à la vapeur d'eau des sommités fleuries de *Lavandula x intermedia* Emeric ex Loisel (Lamiaceae). » (ECHA, 2019b)

3.2 Composition et substances actives de l'huile essentielle de lavandin

3.2.1 Profil chimique

La composition chimique de l'huile essentielle de lavandin a été largement étudiée depuis plusieurs dizaines d'années, et plus de 80 composés différents ont pu être identifiés (Lesage-Meessen et al., 2015). Les principaux composants de l'huile essentielle de lavandin sont le **linalol** [34 à 47 %], l'**acétate de linalyle** [17 à 34 %], le **camphre** [4 à 9 %] et l' **eucalyptol** (aussi appelé 1,8-cinéol) [3 à 11 %] (Carrasco et al., 2016 ; Ortiz et al., 2018).

Cependant, l'huile de lavandin étant un extrait végétal elle est classée comme substance de composition inconnue ou variable, produit de réaction complexe ou de matériels biologiques

(ECHA, 2019b). Ainsi, tous ses constituants ne sont pas connus, et la concentration de ceux-ci est susceptible de varier d'un lot à un autre. Cette variabilité du profil chimique de l'huile essentielle de lavandin est bien documentée, elle dépend de plusieurs facteurs. Par exemple on sait que le cultivar utilisé influe sur les proportions des principaux composants (Ortiz et al., 2018) (voir Figure n°9), tout comme les conditions climatiques et les pratiques culturales (Lesage-Meessen et al., 2015). On sait aussi que le temps et la technique de distillation utilisés modifient la teneur finale en linalol et acétate de linalyle, deux composant majeurs de l'huile essentielle de lavandin (Kara, Baydar, 2013). Bien que souvent minimes, ces variations peuvent parfois être importantes, c'est par exemple le cas dans une étude l'étude de Jianu et al. 2013, qui dans des lots de lavandin provenant de Roumanie a identifié le camphre et l'eucalyptol (32,7 % et 26,9 % respectivement) comme principaux composés, alors qu'ils sont ordinairement présents à de plus faibles concentrations. Ceci est à prendre en compte dans la critique des études évaluant l'efficacité de l'extrait de lavandin, car on sait que pour des huiles essentielles issues d'une même espèce végétale, des variations de composition peuvent influencer drastiquement leurs propriétés insecticides ou répulsives sur divers ectoparasites (George, Smith, et al., 2009 ; Birkett et al., 2011).

<i>Lavandin Abrialis</i>		<i>Lavandin Grosso</i>	
Linalool	30.0–38.0%	Linalyl acetate	26.2–37.5%
Linalyl acetate	20.0–30.0%	Linalool	22.5–28.0%
Camphor	7.0–11.0%	Camphor	6.6–12.2%
1,8-Cineole	6.0–11.0%	1,8-Cineole	5.2–10.2%
(E)- β -Ocimene	3.0–7.0%	Terpinen-4-ol	0–3.3%
Borneol	2.0–4.0%	Borneol	2.4–2.9%
(Z)- β -Ocimene	1.5–4.0%	β -Caryophyllene	1.9–2.7%
Lavandulyl acetate	1.0–2.0%	Lavandulyl acetate	2.3–2.4%
Lavandulol	0.5–1.5%	(Z)- β -Farnesene	1.1–1.6%
Terpinen-4-ol	<1.0%	β -Myrcene	0–1.5%
		Geranyl acetate	0–1.2%
		α -Terpineol	0–1.2%
		(Z)- β -Ocimene	0.9–1.1%
		Germacrene D	0–1.1%

Figure 9: Principaux composants des huiles essentielles de lavandin issues des cultivars Abrialis et Grosso. D'après (Tisserand, Young, 2013).

Cette figure illustre la variation de profil chimique qu'il peut exister entre les huiles essentielles de deux variétés différentes de lavandin.

3.2.2 Principales substances actives

Les principaux composés de l'huile de lavandin ayant une activité biologique, appartiennent à la famille des terpènes (linalol, acétate de linalyl, terpinène-4-ol) ou des terpénoides (eucalyptol) (Lesage-Meessen et al., 2015).

Parmi ces substances, le linalol est responsable de la majeure partie des effets insecticides ou répulsifs de l'huile de lavandin (Tisserand, Young, 2013b). Il s'agit d'un alcool mono-terpénique, isomère du géraniol. C'est un des composés aromatiques les plus répandus dans la nature, on le retrouve dans plus de 200 huiles essentielles différentes (Tisserand, Young, 2013b). Il est utilisé dans de nombreux domaines industriels pour son odeur florale, une étude a par exemple montré sa présence dans 61 % des produits ménagers vendus en Europe (Rastogi et al., 2001).

Bien que le linalol soit considéré comme le principal composé responsable de l'activité insecticide de l'huile de lavandin, d'autres composés majeurs de cette huile, comme l'acétate de linalyl, l'eucalyptol et le terpinène-4-ol ont également démontré une activité insecticide (Priestley et al., 2006 ; Djebir et al., 2019), bien que moindre par rapport à celle du linalol.

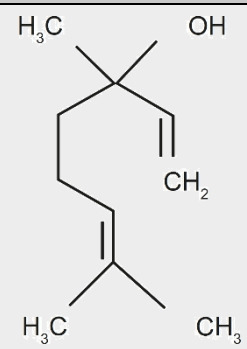
Détails	Structure chimique
<p><u>Nom</u> : Linalol (3,7-diméthyl-1,6-octadién-3-ol)</p> <p><u>Formule chimique</u> : C₁₀H₁₈O</p> <p><u>Numéro CAS</u> : 78-70-6</p> <p><u>Numéro CE</u> : 201-134-4</p> <p><u>Synonymes</u> : Linalool, alcool linalylique, 3,7-diméthyl-octa-1,6-diène-3-ol</p>	 <p>(Taherian et al., 2012.)</p>

Figure 10 : Identification et structure chimique du linalol. D'après (PubChem, 2019).

3.3 Efficacité répulsive et insecticide de l'huile essentielle de lavandin sur les divers ectoparasites d'intérêt en médecine vétérinaire des animaux de compagnie

Plusieurs études ont démontré l'activité insecticide ou répulsive de l'huile essentielle de lavandin, mais la quasi-totalité d'entre elles portent sur des espèces considérées comme nuisibles en agriculture tels que des coléoptères (charançons, ténébrions), des papillons, des pucerons ou des acariens phytophages, (Ortiz de Elguea-Culebras et al., 2018).

Son efficacité contre des ectoparasites d'intérêt vétérinaire a quant à elle été très peu étudiée, seuls deux articles à ce sujet ont été trouvés : ils s'intéressent à l'activité insecticide de l'huile essentielle de lavandin sur les tiques.

La première étude porte sur *Hyalomma lusitanicum* (Acari : Ixodidae), une espèce de tique originaire du sud de l'Europe, qui parasite principalement les ongulés sauvages mais que l'on retrouve occasionnellement sur les chiens ou les hommes (Hansford et al., 2016). Cette étude a montré que l'huile de lavandin possédait in vitro une activité acaricide contre *H. lusitanicum* avec une $LC_{90} = 38 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (Ortiz de Elguea-Culebras et al., 2018).

La seconde étude disponible (Kröber et al., 2013), s'intéresse à *Ixodes ricinus* et mesure l'activité répulsive de plusieurs substances d'origine végétales dont l'huile essentielle de lavandin et le géraniol, en comparaison avec des répulsifs de synthèse (DEET, EBAAP et icaridine). L'expérience consistait à observer le comportement de nymphes d'*Ixodes ricinus* une fois mises en contact avec une surface traitée 10 minutes auparavant avec 0,05 ; 0,1 ; 0,5 ; 0,8 ou 1 mg/cm^2 des différentes substances testées diluées dans de l'éthanol. Deux variantes de cette expérience ont été menées, dans l'une la surface traitée était une plaque de verre chauffante et dans l'autre le tibia de cobayes humains.

L'étude montre que les concentrations inférieures à $1\text{mg}/\text{cm}^2$ étaient peu répulsives, la dose à $1\text{mg}/\text{cm}^2$ d'huile essentielle de lavandin était efficace à 89%. La dose minimale efficace sur 75% des tiques $ED_{75}=1,5 \text{ mg}/\text{cm}^2$ pour l'huile de lavandin, ce qui est bien supérieur aux répulsifs de synthèse servant de contrôle (Icaridine, DEET, EBAAP) pour lesquels la dose minimale efficace est comprise entre 0,012 et 0,013 mg/cm^2 (voir Figure 11). A noter que le géraniol a une meilleure efficacité que l'huile essentielle de lavandin avec 99 % de répulsion dès 0,5 mg/cm^2 , et avec $ED_{75}=0,131 \text{ mg}/\text{cm}^2$. Les auteurs n'ont pas tenté de déterminer la durée de protection, la seule information connue est que l'évaluation de chaque substance

était réalisée en moins de 60 minutes, donc l'effet répulsif de l'huile essentielle de lavandin n'a été évaluée que sur une faible durée.

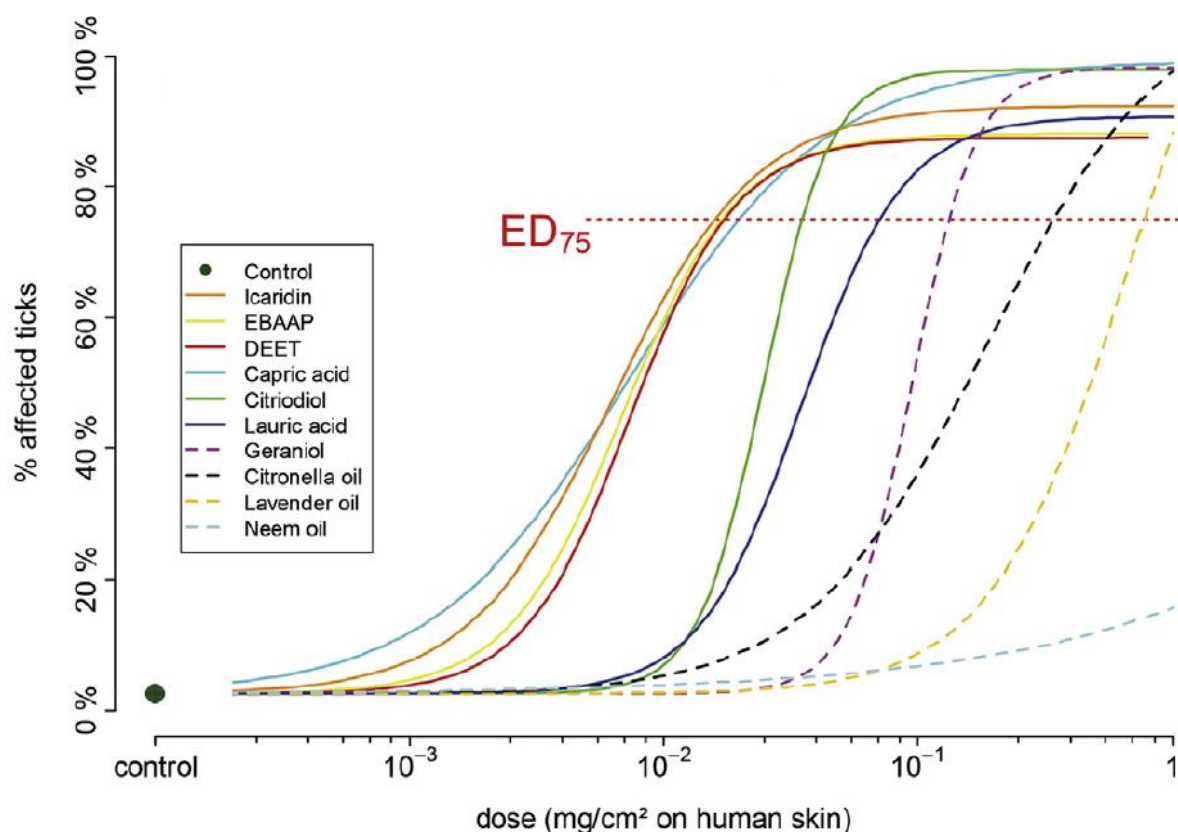


Figure 11 : Graphique représentant le pourcentage de nymphes Ixodes ricinus repoussées en fonction de la dose appliquée de 10 substances testées sur peau humaine (D'après Kröber et al., 2013)

3.4 Efficacité de l'huile essentielle de lavande contre les ectoparasites d'intérêt en médecine vétérinaire

Aucune autre étude portant sur l'efficacité répulsive ou insecticide de l'huile essentielle de lavandin contre des ectoparasites vétérinaires n'a pu être trouvée. En revanche plusieurs articles étudient l'efficacité de l'huile essentielle contre des parasites des carnivores domestiques. Dans la littérature, le même terme est parfois utilisé pour désigner huile essentielle de lavandin et huile essentielle de lavande (« *Lavander essential oil* »). Bien que leurs compositions soient proches, notamment en ce qui concerne la teneur de leurs principaux constituants (voir Tableau 5), il existe des variations entre huile essentielle de lavandin et huile essentielle de lavande, et même entre plusieurs espèces de lavandes (Msaada et al., 2012).

<i>Lavandula angustifolia</i>	<i>Lavandula dentata</i>
Linalool 44,4% (30–45%)	Linalol 47,3%
Linalyl acetate 41,6% (33–46%)	Linalyl acétate 28,7%
Lavandulyl acetate 3,7% (<1.3%)	Bicyclogermacrene 3,4%
b-Caryophyllene 1,8%	Camphre 2,3%
Terpinen-4-ol 1,5% (<1,5%)	

Tableau 5 : Comparaison des principaux composés de deux essences de lavandes.

D'après (Fakhari et al., 2005 ; Tisserand, Young, 2013a)

De plus, comme évoqué précédemment, il a été mis en évidence que des différences dans le profil chimique d'une même huile essentielle peuvent modifier significativement ses propriétés insecticides ou répulsives sur divers ectoparasites (George et al., 2009 ; Birkett et al., 2011). Compte tenu de ce qui vient d'être énoncé, les études qui suivent, ne sont donc pertinentes qu'en tant qu'éléments de réflexions, mais ne permettent pas à elles seules d'extrapoler une efficacité de l'huile essentielle de lavandin sur les espèces d'ectoparasites présentées.

3.4.1 Efficacité contre les moustiques et phlébotomes :

L'étude de Bednini, a montré un effet répulsif envers *Aedes albopictus* pour l'huile essentielle de lavande (*Lavandula dentata*) testée *in vitro* sur des avants bras de cobayes humains (Bedini et al., 2018). La dose répulsive efficace sur 95% des moustiques (ED₉₅) est de 0,0114 µL/cm², et la durée moyenne de protection complète contre les morsures variait de 1,5 à 11,5 minutes pour des doses comprises entre 0,01 et 0,08 µL/cm². Un effet larvicide a aussi été noté, en revanche aucun effet n'a été observé sur la reproduction (oviposition) des femelles moustiques.

D'autres résultats expérimentaux viennent confirmer ces résultats, notamment concernant la faible durée d'action répulsive de l'huile essentielle de lavande contre les moustiques (Thorsell et al., 1998). En effet, dans cette une étude sur les moustiques du genre *Aedes*, il a été montré qu'une solution à 10 % d'huile essentielle de lavande diluée dans de l'éthanol, n'assurait plus aucune protection contre les moustiques du genre *Aedes* dans des tests *in vitro* et *in vivo* 8 h après son application.

3.4.2 Efficacité contre les tiques :

a) *Ixodes ricinus*

Deux études ont testé *in vitro* l'effet de l'huile essentielle de lavande contre des nymphes d'*Ixodes ricinus* (Jaenson et al., 2006 ; Goode et al., 2018), elles montrent toutes deux qu'un effet répulsif existe mais qu'il est de courte durée (<1h) et pour des concentrations supérieures à 5 % d'huile essentielle.

L'étude de Jaenson a trouvé une efficacité répulsive de 100 % contre les nymphes d'*Ixodes ricinus* à des concentrations élevées (30 %) d'huile essentielle de *L. angustifolia* diluée dans du propylène glycol (excipient fréquemment utilisé dans les biocides antiparasitaires à base de plantes, et qui n'a eu aucun effet répulsif *in vitro*). Cet effet n'a en revanche été mesuré que sur de courtes durées, de maximum 5 minutes. Pour une concentration plus faible en huile essentielle de lavande (1 %), l'effet répulsif était de 37 % seulement (Jaenson et al., 2006).

Dans l'étude de Goode réalisée en 2018, des résultats assez similaires ont été obtenus. Les expériences *in vitro* montrent qu'une solution à 5 % d'huile essentielle de *Lavandula angustifolia* diluée dans de l'éthanol à 99 % avait un effet répulsif d'une durée inférieure à une heure contre les nymphes d'*Ixodes ricinus* (Goode et al., 2018). Cette activité répulsive était plus faible et plus courte que celle observée avec le répulsif de synthèse DEET (4 h) utilisé comme contrôle positif.

b) *Dermacentor sp.*

Une expérience en boîte de pétri a montré un effet répulsif sur le stade adulte de *Dermacentor reticulatus* (Štefanidesová et al., 2017). Cependant, les tests *in vitro* mesurant la capacité des tiques à escalader une surface préalablement traitée avec une solution à 3 % d'huile essentielle de lavande montrent une faible efficacité d'environ 41 %. Ces tests ont été réalisés sur une courte durée, 10 minutes après application de la substance testée.

c) *Hyalomma sp.*

Plusieurs études ont montré *in vitro* l'efficacité de l'huile de lavande (*L. angustifolia*) sur des tiques du genre *Hyalomma* (Mkolo, Magano, 2007 ; Djebir et al., 2019). Il a par exemple été mis en évidence expérimentalement, que des concentrations de 5, 10 et 20 % d'huile essentielle avaient un effet répulsif supérieur à 95 % sur *H. marginatum*, la durée de

protection était de 40 minutes pour la solution à 5 % et de 120 minutes pour les solutions avec une concentration supérieure à 10 %.

L'huile essentielle de lavande semble donc posséder un effet répulsif *in vitro* contre les genres de tiques les plus couramment rencontrés en médecine vétérinaire pour des concentrations supérieures à 5 %. Cette action est cependant de courte durée. Certains auteurs (Mkolo, Magano, 2007 ; Benelli, Pavela, 2018) estiment que des concentrations de l'ordre de 10 % ou plus sont nécessaires pour une protection 100 % efficace sur plusieurs heures. Ils expliquent cela par une relation dose/durée d'action évidente, liée au caractère volatil de l'huile essentielle.

3.4.3 Efficacité contre les poux

Aucune étude n'a été trouvée concernant l'efficacité de l'huile essentielle de lavande contre les poux des chiens ou des chats, cependant plusieurs études ont montré son efficacité répulsive et insecticide contre *Bovicola (Werneckiella) ocellatus* (Ellse et al., 2013 ; Talbert, Wall, 2012), une espèce de poux mallophage de l'âne. Les principaux résultats de ces études sont qu'il existe un effet insecticide de l'huile essentielle de lavande contre cette espèce de poux, et que cet effet se manifeste après contact direct ou simple exposition aux vapeurs de l'huile essentielle pour des concentrations supérieures à 3 %. Un essai *in vivo* sur un groupe de 10 ânes infestés de poux a montré qu'une application par spray de 2 mL/kg d'une solution aqueuse à 5 % d'huile essentielle de lavande permettait une réduction significative du nombre de poux par rapport à un groupe contrôle non traité, et ce jusqu'à 2 semaines après l'application, sans pour autant garantir l'absence totale de poux.

3.5 Efficacité du linalol contre les ectoparasites d'intérêt en médecine vétérinaire

Le linalol est le constituant majoritaire de l'huile essentielle de lavandin, il est intéressant d'étudier son efficacité, qui contrairement à celle de l'huile essentielle lavandin est bien documentée. En effet, ses effets insecticides sont connus contre divers insectes comme par exemple les mouches (*Mosca domestica*) (Sharma, Saxena, 1974 ; Rice, Coats, 1994) ou les poux (*Pediculus humanus*) (Priestley et al., 2006). Nous allons voir ce qu'il en est pour les ectoparasites des animaux de compagnie :

3.5.1 Efficacité contre les moustiques et phlébotomes :

L'activité répulsive du linalol est avérée contre les moustiques du genre *Aedes* (Müller et al., 2009), *Culex* (Park et al., 2005 ; Traboulsi et al., 2005) et *Anopheles* (Müller et al., 2009) ainsi que les phlébotomes (Müller et al., 2008). Elle est de courte durée, généralement inférieure à une heure (Choi et al., 2002 ; Park et al., 2005 ; Traboulsi et al., 2005) et est observée pour des concentrations supérieures à 1 %. Bien que le DEET soit une substance répulsive plus puissante que le linalol ($DL_{50\text{linalol}} = 15,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$; $DL_{50\text{DEET}} = 0,33 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ contre *A. gambiae* d'après (Omolo et al., 2004)), certaines études *in vitro* montrent une efficacité protectrice proche de celle du DEET contre certains moustiques. C'est par exemple le cas de l'étude de Park, dans laquelle une solution de linalol à 2 % appliquée sur l'avant-bras de cobayes humains en laboratoire a montré une activité répulsive de 91,7 % contre les moustiques de l'espèce *Culex pipiens* pour une durée d'environ 1 h, valeurs proches de celles obtenues avec le DEET dans le même protocole expérimental (Park et al., 2005). Ou encore une étude réalisée sur des souris nues mises en contact avec des femelles *Culex pipiens* après avoir été traitées par différentes substances à tester (Choi et al., 2002). Dans cette expérience, le linalol seul avait une efficacité répulsive de 89 % pendant 60 minutes, l'huile essentielle de lavande (*L. officinalis*) diluée à 0,5 % (soit environ 0,02 % de linalol) était efficace à 65% pendant 31 minutes et le DEET a montré 88 % de répulsion pendant 72 minutes.

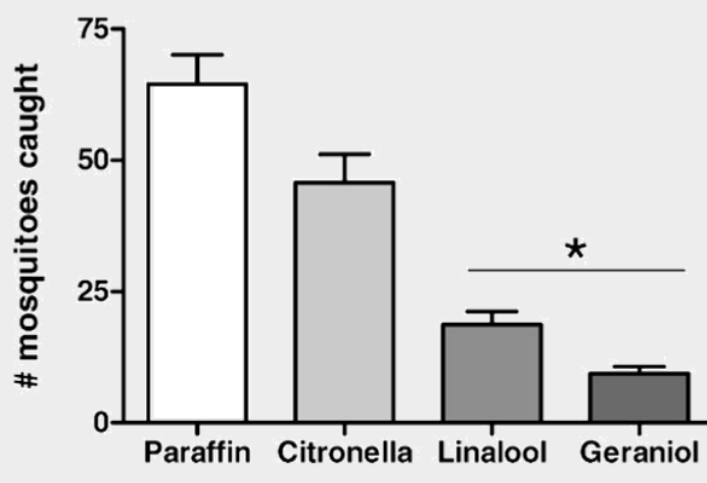
Les vapeurs de linalol semblent également posséder une activité répulsive contre les moustiques et les phlébotomes comme l'a montré Müller dans deux de ces études (Müller et al., 2008 ; 2009)(voir Figure 12). L'une d'entre elles a objectivé jusqu'à 93 % d'efficacité répulsive contre *Aedes aegypti*, pour un diffuseur de linalol à 0,1 g/h placé en intérieur, et les résultats en extérieurs montrent une activité répulsive significativement supérieure au contrôle mais l'efficacité dans ce cas-ci est faible (58% contre *Culex* et *Aedes*)(Müller et al., 2009).

L'activité du linalol est parfois variable d'une étude à l'autre, et plusieurs facteurs de variation ont pu être identifiés. C'est le cas selon l'espèce de moustique ciblée, en effet, certaines espèce semblent moins sensibles, par exemple des doses presque 100 fois plus importantes sont nécessaires pour repousser *Aedes aegypti* par rapport à *Anopheles gambia* (Hwang et al., 1985). Le solvant utilisé modifie aussi l'activité répulsive du linalol, une solution de linalol à 3 % diluée dans de l'éthanol n'a que quelques minutes d'action contre *Culex pipiens*

alors qu'une émulsion de linalol à 3 % dans de la vaseline ou de l'huile d'olive procure une protection d'environ une heure dans les mêmes conditions *in vitro* (Traboulsi et al., 2005).

Enfin, le linalol est moyennement efficace par rapport à d'autres monoterpène. Il s'est montré jusqu'à deux fois moins efficace que le géraniol (Müller 2008, 2009) et sa DL_{50} contre *Anopheles gambiae* est environ 100 fois plus élevée ($DL_{50\text{linalol}} = 15,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ vs. $DL_{50\text{géraniol}} = 0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) (Omolo et al., 2004).

Fig. 12 : Résultat de l'expérience de Müller évaluant l'efficacité répulsive des vapeurs de bougies à base de substances végétales en intérieur.



Nombre moyen de moustiques se posant sur des volontaires protégés par des bougies à 5 % de linalol, de géraniol ou de citronnelle (Müller et al., 2008).

3.5.2 Efficacité contre les tiques

Les quelques études disponibles sur l'efficacité du linalol contre les tiques montrent une absence d'activité ovicide et larvicide pour des concentrations inférieures à 10 % de linalol et l'effet répulsif contre *Ixodes ricinus* à cette même concentration est faible (50 %) (Del Fabbro, Nazzi, 2008 ; Martinez-Velazquez et al., 2011 ; Tabari, Youssefi, Maggi, et al., 2017).

3.5.3 Efficacité contre les puces

Peu d'études sont disponibles sur l'efficacité du linalol contre les puces. Cependant, une étude de 1998 a montré un effet adulticide, larvicide et ovicide *in vitro* du linalol contre *Ctenocephalides felis*, et a ensuite évalué l'efficacité *in vivo* de bains à base de linalol pour traiter des chats infestés de puces (Hink et al., 1988).

Tout d'abord, la sensibilité des différents stades de puces a été testée *in vitro* en les mettant en contact avec des papiers filtres imbibés de solutions à différentes concentrations de linalol. Une activité insecticide a été observée pour tous les stades, mais une différence de sensibilité au linalol a été notée entre ces différents stades. Le linalol était 4 fois plus toxique pour les adultes et les œufs que pour les larves (Tableau n°6).

LC ₅₀	Stade
39µg/cm ²	Adulte
164µg/cm ²	Larve
38µg/cm ²	Œuf

Tabl. 6 : Concentration de linalol entraînant 50% de mortalité *in vitro* sur les différents stades de développement de *C. felis* d'après Hink et al., 1988

Les chercheurs ont ensuite montré que des émulsions à base de linalol à 1 % et 5 %, avaient un effet insecticide sur les œufs, larves et nymphes de puces. En effet, une moquette traitée avec du linalol à 1 % pour les œufs et 5 % pour les larves et nymphe prévenait à 100 % l'émergence d'adultes.

Enfin ils ont testé l'efficacité *in vivo* d'un traitement par bain à base de linalol. Pour cela, ils ont immergé plusieurs chats, expérimentalement infestés par 200 puces, dans des bains d'eau distillée concentrée à 0,5 % ou 1 % de linalol. Une réduction du nombre de puces de 100 % a été observée pour le traitement à 1 % de linalol, et une réduction de 95 à 98 % pour celui à 0.5%. L'activité insecticide était rapide (<15 min). L'effet persistant de ce traitement a également été testé, pour cela, les auteurs ont réinfesté les chats traités avec la solution à 1 % de linalol, 8 jours après le traitement initial. Aucune réduction du nombre de puces n'a alors été notée, ce qui semble indiquer une absence d'effet résiduel du linalol.

À noter que suite à cette expérience, seuls des effets indésirables minimes ont été observés suite à l'immersion des animaux dans les solutions de linalol. Il est notamment précisé que l'odeur floral du linalol a persisté plusieurs jours après l'application du traitement, et que celle-

ci pouvait être désagréables pour les chats et certaines personnes. Des altérations de la qualité du pelage, avec notamment un aspect huileux durant 5 à 7 jours sont également rapportées.

3.5.4 Efficacité contre *Psoroptes cuniculi*

L'huile essentielle de lavande (*L. angustifolia*) et le linalol ont tous les deux montré une activité acaricide *in vitro* contre l'agent de la gale des oreilles du lapin, *Psoroptes cuniculi* (Perrucci et al., 1994 ; 1995 ; 1996). Il a notamment été mis en évidence que le contact direct des solutions à 0,125 % ou 0,25 % de linalol avaient respectivement un effet acaricide de 97 % et 100 %. L'acétate de linalyl, un autre terpène constituant majeur de l'huile essentielle de lavandin a quant à lui montré une très faible activité acaricide (5 % de mortalité à 0,125 % *in vitro*). (Perrucci et al., 1995). L'effet acaricide des vapeurs de linalol été objectivé *in vitro*, elles ont un effet acaricide plus élevées que celles de l'huile essentielle de lavande. Enfin, d'autres tests réalisés dans la même étude suggèrent que le linalol n'est pas le seul composant responsable de l'effet acaricide de l'huile essentielle de lavande, bien qu'il en soit en grande partie responsable (Perrucci et al., 1996).

L'activité acaricide du linalol contre *P. cuniculi* a ensuite été démontrée *in vivo* par les mêmes auteurs. En effet, d'après un article de 1997, de très bons résultats ont été obtenus pour un traitement topique à base de linalol contre la gale d'oreille du lapin (Perrucci et al., 1997). Dans cette étude, du linalol a été dilué dans un mélange de liquide physiologique (98%) et d'huile de paraffine (2%), à plusieurs concentrations : 3 %, 5 % et 10 %. Ces solutions ont ensuite été testées sur des lots de 5 à 10 lapins infestés expérimentalement par des *Psoroptes cuniculi*. Pour cela, 2,5mL de solution ont été appliqués directement dans le canal auriculaire externe des lapins, deux fois par semaine pendant trois semaines. L'efficacité des différentes solutions à base de linalol a aussi été comparé à celle de deux traitements antiparasitaires de l'époque, dont notamment un traitement à base d'ivermectine (Ivomec®) (200 µg/kg sous cutané à 3 semaines d'intervalle). Deux groupes de 5 lapins chacun, l'un traité avec la solution à base de liquide physiologique et d'huile de paraffine, et l'autre ne recevant aucun traitement, ont servis de lots témoins.

Pour contrôler l'effet acaricide des traitements, des écouvillons auriculaires étaient effectués tous les 5 jours. L'absence d'acariens sur plusieurs prélèvements consécutifs était interprétée comme la fin de l'infestation.

Ces tests ont montré que les solutions à 5 % et 10 % de linalol ont éradiqué la totalité des *Psoroptes* à la fin du traitement, et que la diminution du nombre d'acariens était comparable à celle obtenue avec un traitement acaricide conventionnel. Cependant de légers effets indésirables ont été observés pour le traitement au linalol, notamment pour les concentrations

utilisées les plus élevées (i.e. 10 %). Les auteurs ont par exemple constaté des irritations cutanées se traduisant par des lésions érythémateuses au niveau de la peau des oreilles exposée au traitement.

3.6 Mode d'action de l'huile essentielle de lavandin sur les arthropodes

Assez peu de choses sont connues à propos du mode d'action de l'huile essentielle de lavandin, mais les propriétés répulsives des huiles essentielles en général, sont attribuées à l'activité d'un ou plusieurs composés organiques, principalement des monoterpènes agissant seuls ou en synergie (Talbert, Wall, 2012).

Dans le cas de l'huile essentielle de lavandin, le linalol est le principal monoterpène présumé responsable des effets insecticides et répulsifs de l'huile. La toxicité du linalol résulterait surtout de l'inspiration de ses vapeurs via le système trachéal de l'arthropode (Yang et al., 2005). Bien que les modalités précises de son action restent floues, le linalol est suspecté d'agir sur le système nerveux des arthropodes. Par exemple, une étude a montré que le linalol et d'autres monoterpènes sont capables d'interférer avec les récepteurs olfactifs des moustiques (*Culex quinquefasciatus*), tout comme le DEET un insecticide de synthèse (Syed, Leal, 2008). Une diffusion du linalol par pénétration de la cuticule semble également possible mais en raison de son caractère lipophile la diffusion ensuite via l'hémolymphe serait minime (Talbert, Wall, 2012). On sait enfin que la présence de linalol n'explique pas à elle seule l'activité insecticide de l'huile essentielle de lavandin, et que d'autres composés à de plus faibles degrés (Perrucci et al., 1996). Par exemple, le Terpinène-4-ol, un composé minoritaire

No. animals	Drug	Treatment	Dosage	Recovery
Rabbit				
5	10% linalool	Topical*	2.5 ml	100%
10	5% linalool	Topical*	2.5 ml	100%
10	3% linalool	Topical*	2.5 ml	80%
5	Acacerulen ^R	Topical*	2.5 ml	100%
5	Ivomec ^R	Systemic [†]	200 µg/kg	100%

*Fig. 13 : Résultats de l'étude de Perruci et al. 1997 concernant l'efficacité thérapeutique in vivo de différentes concentrations de linalol utilisées en traitement topique contre la gale d'oreille du lapin causée par *Psoroptes cuniculi*.*

du lavandin, a des effets neurotoxiques prouvés (inhibition de l'acétylcholinestérase) sur les arthropodes (Goode et al., 2018).

Hormis l'action chimique, le caractère lipophile de l'huile essentielle de lavandin pourrait en même temps exercer une activité mécanique sur les parasites, notamment en altérant leur cuticule et en bloquant leur spiracles (orifices respiratoires des arthropodes), entraînant la mort par déshydratation et suffocation de l'insecte (Goode et al., 2018).

3.7 Conclusion sur l'efficacité de l'huile essentielle de lavandin contre les ectoparasites d'intérêt vétérinaire.

Les différentes expériences abordées précédemment sont en faveur d'un effet répulsif de l'huile de lavandin. Certains de ses composés tels que le linalol ont une action insecticide et répulsive rapide sur de nombreux parasites. L'efficacité de l'huile essentielle de lavandin n'est pas seulement observée lors de tests d'immersion ou de contact direct, elle l'est aussi après exposition aux vapeurs de l'huile ou d'un de ses composés.

Cependant, la nature volatile de l'huile essentielle de lavandin et les faibles durées de protections mesurées dans les études peuvent être des obstacles à son utilisation en tant qu'antiparasitaire vétérinaire. Par exemple, pour la gestion des puces, l'usage de l'huile essentielle de lavandin semble peu pertinent, puisque sa non persistance ne permet pas de lutter contre les ré-infestations par l'environnement (Ellse, Wall, 2014).

Enfin, il existe une relation dose – durée d'action pour l'huile essentielle de lavandin, ainsi, plus la solution utilisée est concentrée plus elle est efficace longtemps. Pour ces raisons, il peut être tentant d'introduire l'huile de lavandin en grande quantité (>10 %) dans les spécialités répulsives à base de plantes, mais pour cela il faut s'assurer évaluer le risque de toxicité à ces doses.

3.8 Données bibliographiques concernant la toxicité de l'huile essentielle de lavandin

3.8.1 Informations toxicologiques :

L'huile essentielle de lavandin possède une toxicité faible toxicité aigüe. En effet la DL_{50} chez le rat est supérieure à 5 g/kg de poids vif, pour les voies d'exposition cutanées et orales (Tisserand, Young, 2013a ; ECHA, 2019b). Elle qui est irritante pour les yeux. Elle est connue pour avoir des effets de sensibilisation cutanée et être potentiellement allergisante (Pohlit et al., 2011). Ce n'est pas une substance réputée mutagène ou reprotoxique (ECHA, 2019b). Enfin, c'est une substance rapidement biodégradable peut nocive pour les organismes aquatiques (la plus faible LC_{50} contre les poissons, invertébrés et microorganismes aquatiques est supérieure à 1 mg/mL (ECHA, 2019b)).

3.8.2 Identification des dangers :

Classification de l'huile essentielle de lavandin conformément au règlement relatif à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimique (CE) n° 1272/2008 :

- Irritation oculaire (catégorie 2)
- Sensibilisation cutanée (catégorie 1B)
- Danger pour le milieu aquatique - danger chronique (catégorie 3)

Les produits biocides à base d'huile essentielle de lavandin doivent en plus afficher le pictogramme « danger » SGH 07 et les mentions d'avertissement suivantes : « Provoque une sévère irritation des yeux », « Peut provoquer une allergie cutanée » « Nocif pour les organismes aquatiques, entraîne des effets à long terme ».



3.8.3 Cas d'intoxication au linalol chez le chat

Les tests de toxicité sur animaux de laboratoire, ne nous permettent cependant pas de conclure à l'absence de toxicité chez le chien et le chat. Par exemple, des suspicions d'intoxication chez le chat après application de sprays à base de D-limonène et de linalol sont rapportés par un centre antipoison vétérinaire de l'Illinois (National Animal Poison Control Center) dans une étude datant des années 90 (Hooser, 1990). Les signes cliniques rapportés

sont majoritairement digestifs et nerveux. L'hypersalivation est le signe le plus fréquemment rapporté, mais des trémulations ou de l'ataxie sont rapportés pour les cas les plus graves. Les signes cliniques se résolvent dans les 6 heures en général.

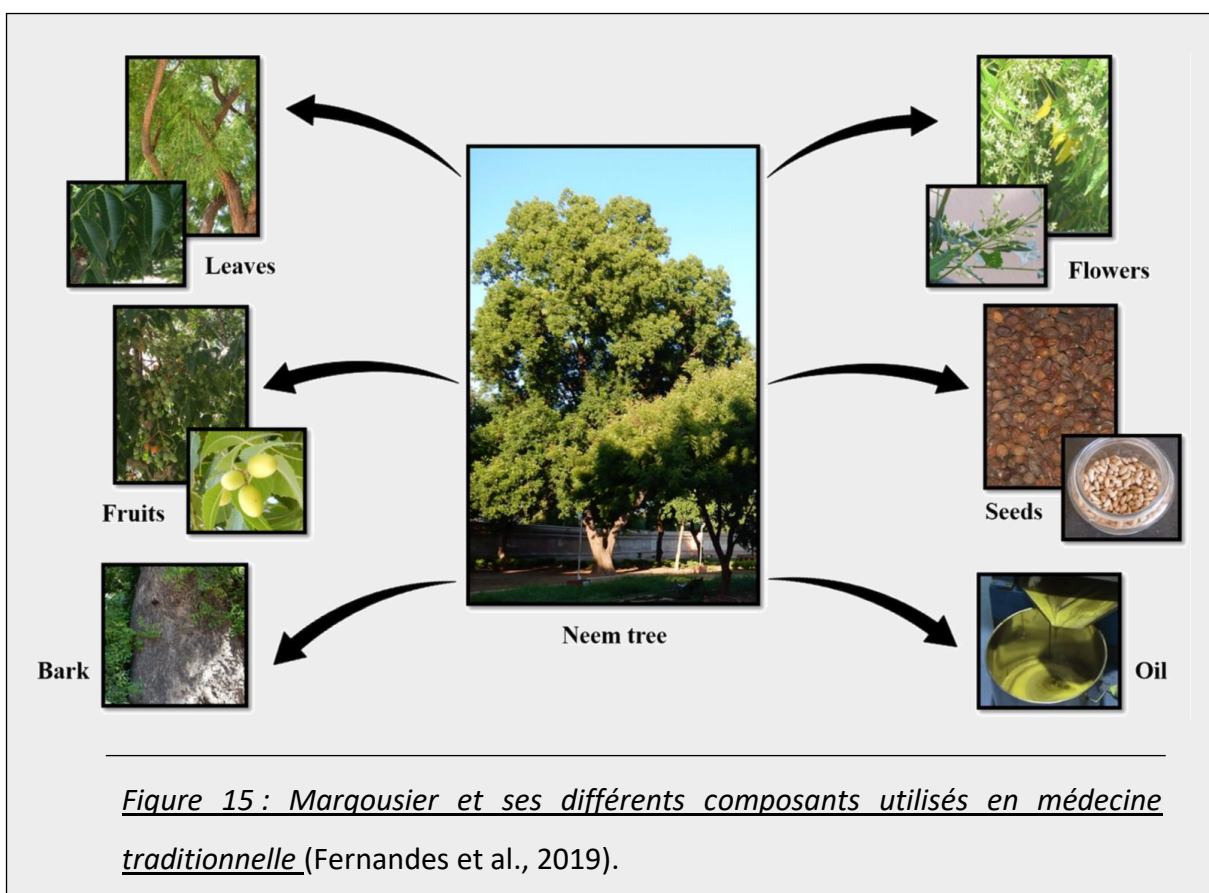
Aucune autre étude ne traite directement de la toxicité de l'huile essentielle de lavandin chez les animaux domestiques, cependant, il convient d'être prudent avec son utilisation, car comme toute huile essentielle, il s'agit d'un extrait végétal fortement concentré en substances actives et très bien absorbé. Par exemple, on sait que plusieurs variétés d'huiles essentielles, peuvent provoquer des intoxications chez les chats et les chiens, le plus souvent après une exposition à une dose élevée (Genovese et al., 2012). C'est le cas par exemple de l'huile essentielle de Tea Tree, de Menthe poivrée ou encore de clou de girofle (Khan et al., 2014).

4. Synthèse des données bibliographiques sur l'efficacité et la toxicité de l'extrait de margousier

4.1 Présentation de la substance

4.1.1 Origine et usages traditionnels

Le margousier (*Azadirachta indica*) est un arbre à feuillage persistant originaire d'Asie du Sud Est, appartenant à la famille des *Meliaceae*. Adapté aux sols pauvres, aux températures élevées et aux faibles pluviométries, il est également très cultivé en Afrique et en Australie (Saleem et al., 2018). L'usage des différentes parties de cette plantes (feuilles, fleurs, graines, écorces, racines) est connue dans plusieurs médecines traditionnelles à travers le monde. Des documents évoquent même son utilisation il y a plus de 4 000 dans la médecine ayurvédique (Patel et al., 2016).



4.1.2 Définition de l'extrait de margousier

Tel qu'il est décrit dans la littérature scientifique, l'extrait de Margousier désigne toute forme d'extrait (teinture, huile essentielle, distillat ...) obtenu à partir des matières végétales d'*Azadirachta indica*.

Divers types d'extraits ont été étudiés pour leur usage en tant que pesticides, insecticide ou répulsifs. Cependant, seuls les extraits de graines de Margousier ont reçu l'approbation de l'Union Européenne, conformément au règlement 528/2012, pour entrer dans la composition des biocides antiparasitaires disponibles dans le commerce. L'extrait de margousier approuvé le 1er Avril 2019 par le règlement d'exécution (UE) 2017/2005 pour un usage dans les produits biocides TP 19 est défini comme suit :

« Extrait de margousier n° CAS: 84696-25-3 : huile pressée à froid de graines décortiquées d'*Azadirachta indica* extraite au dioxyde de carbone supercritique »

L'extrait de margousier est couramment utilisé dans les biocides répulsifs à base de plantes, plus de 500 produits en contenant sont recensés sur la plateforme en ligne SIMMBAD, et c'est la deuxième substance active d'origine végétale la plus présente dans les biocides antiparasitaires externes pour animaux de compagnie.

4.1.3 Caractéristiques et composition de l'extrait de graines de margousier

Il s'agit d'un produit de couleur jaune-brun, qui possède une odeur peu agréable et un goût amer, dû à la présence de composés soufrés volatiles et de certains limonoïdes (composés phytochimiques de la sous classe des triterpènes abondant dans les agrumes et certaines plantes de la famille des *Rutaceae* et des *Meliaceae*). Etant un extrait obtenu à partir d'une matière biologique, la composition de l'extrait de graines margousier est complexe et variable. Elle constituée essentiellement de lipides, de limonoïdes (azadirachtine A, azadirachtine B, nimbine, salannine) et d'une très faible quantité d'eau (ECHA, 2017).

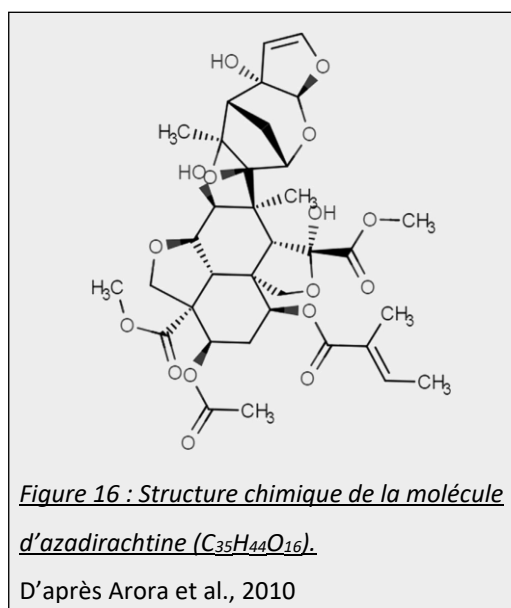
L'extrait de graine de margousier employé dans les biocides TP19 est constitué à 97 % d'acides gras, majoritairement sous forme de triglycérides d'acide oléique, d'acide stéarique, d'acide linoléique et d'acide palmitique (ECHA, 2017). On retrouve ensuite les limonoïdes qui représentent au maximum 2,7 % de la composition totale de l'extrait (ECHA, 2017).

On sait que la composition de l'extrait de graines de margousier, notamment sa teneur en limonoïdes, ainsi que ses propriétés insecticides varient selon le mode d'extraction utilisé (Du et al., 2008). Par exemple les extractions utilisant un solvant alcoolique sont les plus riches en limonoïdes. (Chaudhary et al., 2017). Le fait d'utiliser des graines décortiquées influe également de manière non négligeable sur la composition de l'extrait final. En plus de cela, l'enveloppe des graines est un milieu propice au développement d'*Aspergillus*, responsables de la production d'aflatoxines (ECHA, 2017).

4.1.4 Substances à effet insecticide ou répulsif dans l'extrait de margousier

De nombreuses substances actives - appartenant à diverses familles comme les alcaloïdes, les stéroïdes, les flavonoïdes ou les terpénoïdes (tableau 7) - ont pu être isolées à partir de différentes parties végétales du margousier (Saleem et al., 2018).

Parmi les composés déjà isolés et étudiés, c'est l'azadirachtine qui est la principale substance insecticide de l'extrait de margousier (Morgan, 2009). On la retrouve dans toutes les parties de l'arbre, mais c'est au niveau de ses fruits et de ses graines qu'elle est la plus concentrée (Saleem et al., 2018). Ce composé organique a été isolé pour la première fois à partir des graines du margousier en 1968 (Butterworth et Morgan, 1968), c'est un triterpénoïde de la famille des limonoïdes (Kraus et al., 1987). Plusieurs isomères de l'azadirachtine sont présents dans l'extrait de graines, mais c'est l'azadirachtine-A qui est majoritaire (Morgan, 2009).



D'autres limonoïdes aux propriétés insecticides sont présents dans les extraits de graines de margousier, comme la salannine, la nimbine, le meliantriol ou la nimbidine. Ces composés présentent une activité insecticide plus faible que l'azadirachtine, et sont présents en moindre quantité (Debashri, Mondal, 2012 ; Fernandes et al., 2019 ; Morgan, 2009).

Parts used	Phytochemicals isolated	Nature of extract	References
Leaves	Stigmasterol, terpinen-4-ol, sugiol, 4-cymene, nimbiol, α -terpinene, and vitamin E	Dichloromethane and methanolic extracts	Nand et al., 2016
	Steroid, glycoside, flavonoids, triterpenoid, carbohydrate, alkaloids, and antquinone	Chloroform, aqueous and ethanolic extracts	Rapheal, 2012; Prashanth & Krishnaiah, 2014
	Zafaral, meliacinanthrydride, nimocinol, and isomeldenin	Ethanolic extract	Siddiqui, Afshan, Gulzar, & Hanif, 2004
	Nimanol	Ethanolic extract	Gopalakrishnan et al., 2002
	Nimbothalin and n-tridecyl benzene	Ethanolic extract	V. Sharma et al., 1998
	Isoprenoid, flavanone (8,3'-di-isoprenyl-5,7-dihydroxy-4'-methoxyflavanone), nonisoprenoids, and meliacin	Ethanol extract fractionated and n-butanol	Garg & Bhakuni, 1984
	22,23-Dihydronimocinol and desfurano-6- α -hydroxyazadiradione	Methanolic extract	Siddiqui et al., 2002
	Meliatetraolone and odoratone	Methanolic extract	Siddiqui, Ali, Rasheed, & Kardar, 2003
	Volatile compounds	Oil extracted with steam	El-Hawary, El-Tantawy, Rabeh, & Badr, 2013
	Tetracyclic triterpenes	Ethanolic extract	Siddiqui & Faizi, 1984; Siddiqui, Mahmood, Siddiqui, & Faizi, 1986.
Roots	α -Linolenic acid	n-hexane extract	Nair, Gopal, & Issac, 1997
	Nimanol	Methanolic extract	Suresh, Narasimhan, Masilamani, Partho, & Gopalakrishnan, 1997
	Nimbin and nimolinin	Dichloromethane and methanolic extracts	Ara, Siddiqui, Faizi, & Siddiqui, 1989b
	Prenylated flavonoids	Methanolic extract	Nakahara et al., 2002
	Flowerine, flowerone, o-methylazadiranolide, and diepoxiazadiol	Methanolic extract	Siddiqui et al., 2003
	Sesquiterpenes, aromatic compounds, fatty acids and fatty acid esters, steroids, and few hydrocarbons	n-hexane extract	Siddiqui et al., 2009
	Azharone, azadirone, and isoazadiranolide	Methanolic extract	Siddiqui, Ali, & Kashif, 2006
	Genistein 7-O-glucoside and (-)-epi-catechin	Methanol, n-hexane, and ethyl acetate extracts	Kanwal et al., 2011
	Tetranortriterpene alcohol	Seed oil	Gaikwad, Mayelvaganan, Vyas, & Bhat, 1990
	Organosulphur compounds	Diethyl ether extract	Balandrin, Lee, & Klocke, 1988
Seeds	Salannin	Steam volatile extract	Mubarak & Kulatilleke, 1990
	Azadirachtin M, azadirachtin N, 11-epi-azadirachtin H, triterpenoid(1 α ,7 α -diacetoxyapotinucall-14-ene-3 α ,21,22,24,25-pentaol), odoratone, and 2 β ,3 β ,4 β -trihydroxypregnan-16-one	n-hexane	Yamasaki, Ritland, Barn, & Klocke, 1988
	11-Hydroxyazadirachtin-B, 1-tigloyl-3-acetylazadirachtin, 1,2-diacetyl-7-tigloyl-12-hydroxyvilasinin, and 23-desmethyllimocin-B	Methanolic extract	Luo, Ma, Wu, & Wu, 1999; Luo, Wu, Ma, & Wu, 2000
	1 α -Methoxy-1,2-dihydroepoxyazadiradione, 1 β ,2 β -diepoxiazadiradione, 7-acetylneotrichilenone, desacetyl-7- benzoylazadiradione 7-desacetyl-7-benzoylepoxiazadiradione, and 7-desacetyl-7-benzoyl-gedunin	Petroleum ether extract dissolved in methanol	Kumar, Srinivas, & Yakkundi, 1996
	Azadirachtin	Dichloromethane extract	Kraus, Cramer, & Sawitzki, 1981
	Deacetylazadirachtinol	Methanolic extract	Jarvis & Morgan, 2000
	1 α ,2 α -Epoxy-17 β -hydroxyazadiradione, 1 α ,2 α -epoxynimocinol and 7-deacetylnimocinol along with epoxyazadiradione, 17 β -hydroxyazadiradione, gedunin, nimbin, and nimolidinol	Seed oil	Deota, Upadhyay, Patel, & Mehta, 2000
		Methanolic extract	Kubo, Matsumoto, & Matsumoto, 1986
			Hallur, Sivramakrishnan, & Bhat, 2002
Fruit	Mahmoodin, azadirachtol, and naheedin	Ethanolic extract	Siddiqui, Faizi, Siddiqui, & Ghaiussdin, 1992
	Salimuzzalin, azadirolic acid, azadiradinol, and azadiranol	Ethanolic extract	Siddiqui, Ghaiussdin, & Faizi, 1998
	Limocinone, limocin A, limocin B, limocinol, and limocinin	Ethanolic extract	Siddiqui, Siddiqui, Ghiasuddin, & Faiz, 1991

Tableau 7 : Composés chimiques extraits à partir de différentes parties d'*Azadirachta indica*, d'après Saleem et al. 2018.

4.1.5 Propriétés et mode d'action de l'extrait de margousier

Les extraits de graines de Margousier agissent sur certains insectes en tant que répulsifs, régulateurs de croissance ou en les empêchant de se nourrir (« antifeedant effect ») (Schmutterer, 1990 ; Saleem et al., 2018). Ils sont est étudiés et connus depuis longtemps pour leurs effets insecticides (Webb et al., 1983 ; Makoundou et al., 1995) et ils rentrent dans la composition de plusieurs produits phytosanitaires utilisés dans le monde (Morgan, 2009).

L'Azadirachtine étant la substance active qui explique majoritairement les effets insecticides des extraits de graines de Margousier, nous allons détailler son mode d'action. Celui-ci peut s'expliquer à travers 5 effets principaux :

- 1) Effet sur la régulation de la croissance des insectes (IGR) :** L'azadirachtine interfère de part sa similarité chimique avec deux hormones présentes chez les insectes : l'ecdysone et l'hormone juvénile (Mitchell et al., 1997 ; Mordue (Luntz) et al., 1998 ; Morgan, 2009 ; Chaudhary et al., 2017 ; Fernandes et al., 2019). Ces deux hormones jouent un rôle important dans le développement embryonnaire des insectes et dans le contrôle de la métamorphose, notamment dans la production de chitine (molécule formant l'exosquelette des insectes). Ces perturbations hormonales chez l'insecte sont responsables d'anomalies lors des mues, et entraînent de la mortalité ou des malformations.
- 2) Effet sur la fertilité :** L'ecdysone et l'hormone juvénile contrôlent également divers mécanismes de la reproduction des insectes, l'altération de leur fonction par l'Azadirachtine entraîne une réduction de la viabilité et du nombre d'œuf pondus (Mordue (Luntz) et al., 1998).
- 3) Effets primaires empêchant l'alimentation ou le gorgement de l'arthropode :** L'azadirachtine est capable de neutraliser les récepteur du goût au niveau des pièces buccales ou des antennes de certains insectes., entraînant l'arrêt de l'alimentation de ceux-ci (Mordue (Luntz) et al., 1998 ; Mordue, Nisbet, 2000 ; Morgan, 2009).
- 4) Effets secondaires empêchant l'alimentation de l'arthropode :** Un effet antinutritionnel est également observé, il est lié à une diminution de l'efficacité digestive, par inhibition de certaines enzymes intestinales et diminution du peristaltisme digestif de l'insecte (Mordue (Luntz) et al., 1996).

5) Effet de toxicité cellulaire : altération de certains processus cellulaires, visant notamment les cellules musculaires (entraînant une perte de tonus de l'hôte) et les cellules en division (blocage des cellules en métaphase de méiose ou de mitose)(Mordue (Luntz) et al., 1998).

D'autres limonoïdes présents dans l'extrait de margousier agissent vraisemblablement de manière similaire. On sait par exemple que la salannine a aussi des effets IGR et antinutritionnels contre les arthropodes (Chaudhary et al., 2017 ; Govindachari et al., 1996). Outre l'action chimique des limonoïdes, il pourrait exister une action mécanique de l'extrait de graine de margousier lié à sa nature lipidique. En effet, les huiles minérales ou végétales sont suspectées de provoquer la mort par suffocation des arthropodes en obstruants les spiracles (orifices respiratoire des arthropodes) lors de contact direct prolongé (Talbert, Wall, 2012).

4.2 Efficacité de l'extrait de graine de margousier contre les ectoparasites d'intérêt en médecine vétérinaire

Une grande diversité d'insectes présente une sensibilité à l'activité insecticide des extraits de margousier et près de 550 espèces d'insectes sont sensibles à l'azadirachtine (Anuradha, Annadurai, 2008 ; Debashri, Mondal, 2012). Mais la sensibilité des espèces face à ce composé est variable (Tabl. 8), par exemple la majorité des *Lepidoptera* (ordre des papillons) sont très sensibles à l'effet « *antifeedant* » de ce composé alors que chez les orthoptères (ordre des criquets, sauterelles, grillions), on observe une grande variabilité d'effet. *Schistocerca gregaria* par exemple y est très sensible alors que *Locusta migratoria* pas du tout (absence des chemorecepteurs interagissant avec l'azadirachtine au niveau des pièces buccales). Ceci pourrait s'expliquer par le fait que *S. gregaria* a évolué avec le Margousier, alors que *L. migratoria*, une espèce africaine n'a jamais interagit avec cette arbre durant son évolution (Mordue, Nisbet, 2000 ; Morgan, 2009). D'autres insectes n'ayant jamais rencontré *Azadirachta indica* ne possèdent pas ces récepteurs. Peut-être que les autres effets de

Ordre	ED50 (ppm)
Lepidoptera	[<0,001 - 50]
Coleoptera	[100 - 500]
Hemiptera	[100 - 500]
Hymenoptera	[100 - 500]
Orthoptera	[0,001 - >10000]

Tabl. 8 : Sensibilité des principaux ordres d'insectes à l'effet anti-gorgement de l'azadirachtine.

ED₅₀ est la dose pour laquelle les effets sont observés sur 50% des insectes. D'après Mordue et Nisbet 2000.

l'azadirachtine sont variables selon les espèces, il est donc nécessaire de s'intéresser à l'activité insecticide des extraits de graines de margousier envers les ectoparasites d'intérêt vétérinaire au cas par cas.

Dans les études qui suivent, la nature et le procédé d'extraction de l'extrait utilisé est rarement précisé par les auteurs alors que ces informations sont importantes car elles ont un rôle majeur sur la teneur en limonoïdes, qui, on le rappelle, sont les principaux composés ayant une activité insecticide ou répulsive dans l'extrait de margousier. En effet, entre les différents types d'extraits utilisés, la concentration en limonoïdes (donc en substances insecticides), peut varier d'un rapport de 10 à 20. Pour les articles qui précisent la nature de l'extrait testé, on peut distinguer au moins deux types d'extraits :

- Les extractions à l'eau de graines de margousier avec enveloppes suivies d'un traitement par solvants organiques (NeemAzal®, Tree-San®, MiteStop®). Leur teneur en limonoïdes est élevée (environ 45 %), ce sont des extraits solubles dans l'eau utilisés dans des produits phytosanitaires ou des biocides TP18 du commerce (ECHA, 2017).
- Les huiles de graines de margousier, obtenus par pression à froid des graines, leur composition se rapproche de celle de l'extrait de graines de margousier autorisé en Europe dans les produits biocides TP19 (teneur en limonoïdes <3 %) (ECHA, 2017). Contrairement aux produits précédents, ceux-ci ne sont pas miscible à l'eau.

Les effets insecticides et répulsifs de l'extrait de margousier sont avérés sur plusieurs ectoparasites des animaux de rentes. Par exemple, l'effet acaricide de l'extrait de graines de margousier est bien connu contre *Dermanyssus gallinae* et plusieurs études montrent qu'une solution contrée à 1,5 et 3 % d'un extrait de margousier (MiteStop®) était efficace en élevage pour lutter contre cet acarien hématophage parasite des volailles. (Abdel-Ghaffar, Sobhy, et al., 2008). A noter que MiteStop®, est un extrait de graines de margousier soluble dans l'eau dont la nature et le mode d'extraction ne sont pas divulgués par la société allemande Alpha-Biocare GmbH. Une bonne efficacité est également rapportée contre une espèce de poux mallophage des équidés *Wernerckiella equi equi* (Schmahl et al., 2010 ; Al-Quraishy et al., 2012). Dans ces études, des expériences *in vivo* sur des groupes d'une centaine d'individus ont montré que l'application d'une solution à 5 % d'extrait de graines de margousier diluée avec de l'eau, avait un effet insecticide rapide en une à deux heures. Enfin des effets sur

Hyalomma anatolicum excavatum une tique parasite de nombreux mammifères dont les bovins et l'homme ont également été observés (Abdel-Shafy, Zayed, 2002). Dans cet article, une solution aqueuse à 1,6 % d'extrait de graines de margousier (NeemAzal®) a montré *in vitro* un effet larvicide, une réduction de la ponte et de la viabilité des œufs, une action anti alimentation chez les adultes ainsi que des anomalies du mue.

En ce qui concerne les ectoparasites des animaux de compagnie, plusieurs auteurs mettent en évidence une activité répulsive ou insecticide des extraits de margousier contre les tiques, puces, poux, moustiques, phlébotomes et autres.

4.2.1 Acariens (tiques, aoûtats et agents de gale)

a) *Tiques*

L'unique étude employant un extrait de margousier tel qu'approuvé par l'Agence européenne des produits chimiques pour une utilisation dans les produit biocide TP 19 (donc peu concentrée en limonoïdes) a montré un effet répulsif faible contre les nymphes d'*Ixodes ricinus* *in vitro* et *in vivo* (Kröber et al., 2013). Celle-ci compare l'effet répulsif anti-tique de plusieurs substances contenues dans les produits biocides répulsifs à base de plantes du commerce. Le protocole expérimental de cette étude a déjà été développé dans la partie sur l'efficacité de l'huile de lavandin. Les résultats concernant l'extrait de graines de margousier montrent une activité répulsive faible et uniquement pour les plus fortes doses (>1 mg/cm²). La dose à 1 mg/cm² a eu un effet sur 75 % des nymphes d'*Ixodes ricinus* *in vitro* tandis que dans les tests sur peau humaine, l'activité répulsive n'était que de 30 %. Ces résultats n'ont pas permis d'établir l'ED75 pour l'extrait de margousier.

Une étude *in vitro* de 2010, montre un effet acaricide d'une solution d'extrait de graines de margousier riche en limonoïdes (Tre-San® ou MiteStop®) diluée dans de l'eau à 2,5 % sur les adultes *Rhipicephalus sanguineus* et *Ixodes ricinus*. L'expérimentation a montré que 5 pulvérisations à 20cm de distance ou bien le simple contact avec une surface imbibée de la solution entraine une paralysie dès une heure post traitement, et mènent à 100 % de mortalité en moins de 5 h. Une efficacité similaire a été obtenue avec la une solution à 1,5 % par pulvérisation (Schmahl et al., 2010).

Une autre étude, réalisée avec un extrait aqueux de graines de Margousier contenant 46 % d'azadirachtine (NeemAzal®), diluée à 0,6 % ne montrait pas d'effet létal sur les tiques

Dermacentor sp., mais une action anti-gorgement a cependant été mise en évidence. En effet, les adultes exposés au traitement ont une masse et un volume significativement plus faible que ceux du lot de contrôle lors de leur détachement (Landau et al., 2009).

b) Neotrombicula autumnalis

Dans une étude sur les effets de l'extrait de margousier sur divers ectoparasites, les chercheurs ont mené une expérience dans laquelle ils ont traité des pelouses infestées d'aoutats pendant l'été. Le traitement consistait en l'application d'une solution d'extrait de graines de margousier (MiteStop®) à 1,5 % diluée dans de l'eau distillée, sur le sol et l'herbe une fois tous les 3 jours, 3 fois consécutives. 2 à 3 heures après chaque application, la surface traitée était arrosée avec de l'eau. A la fin du traitement, le nombre d'acariens sur la surface traitée était fortement réduit, ce qui laisse, d'après les auteurs, suggérer un effet acaricide de l'extrait de graines de margousier sur les larves de *Neotrombicula autumnalis*.

c) Sarcoptes scabiei

Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré une activité acaricide pour l'extrait de graine de margousier contre *Sarcoptes scabiei* (Yonghua et al., 2007 ; Du et al., 2008 ; Abdel-Ghaffar, Al-Quraishy, et al., 2008)

Dans leur étude *in vivo*, Abdel-Ghaffar et Al-Quraishy ont testé un shampoing à base d'extrait de graines de margousier sur 10 chiens errants d'Égypte, naturellement infestés par *S. scabiei* (Abdel-Ghaffar, Al-Quraishy, et al., 2008). Les animaux ont été traités par une application journalière locale d'une dose de shampoing non rincée pendant 14 jours consécutifs. L'efficacité du traitement a été évaluée cliniquement (évolutions des lésions et des signes de prurit) ainsi que par comptages après raclages cutanés. A la fin des 14 jours, chez 8 chiens sur 10 il a été constaté une régression totale des signes cliniques (disparition des lésions et repousse du poil) ainsi qu'une absence de parasites aux raclages. Pour les deux autres chiens, il restait quelques acariens au comptage, mais les signes cliniques étaient diminués. A noter qu'aucun groupe témoin n'a été inclus dans cette étude, et que le nombre de raclages successifs pour s'assurer de la total guérison des animaux n'a pas été précisé. Le shampoing utilisé contenait 10 % d'un extrait de graines de margousier à 40 % d'azadirachtine.

4.2.2 Puces : *Ctenocephalides felis*

L'extrait de graine de margousier a montré *in vitro* un effet larvicide et insecticide contre *Ctenocephalides felis* (Schmahl et al., 2010 ; Kilonzo, 1991). Dans l'étude de Schmahl, un extrait de graines de margousier (MiteStop®) dilué à 2,5 % ou 3,5 % dans de l'eau a été pulvérisé directement sur des larves et adultes de puces (Schmahl et al., 2010). Après 4 pulvérisations à 20 cm de distance, les résultats montrent que les deux concentrations ont eu un effet larvicide de 100 % en moins d'une heure. Pour les adultes, la solution à 3,5 % a engendré une mortalité de 100 % en 3 h. Pour la solution à 2,5 %, la mortalité n'a atteint 100 % qu'au bout de 24 h de mise en contact. A noter que les puces étant placées sur un papier filtre à l'intérieur une boîte de pétri lors du traitement, elles sont donc restées en contact avec la substance pendant toute la durée l'expérience, car le papier filtre était imbibé des solutions testées.

Un effet répulsif est également constaté *in vivo* par une étude datant de 1998 (Guerrini, Kriticos, 1998). Dans l'expérience élaborée par les chercheurs, un extrait alcoolique de graines de margousier contenant 3 % d'azadirachtine, a été utilisé à différentes concentrations pour traiter des lots de 6 chiens Greyhound, mâles et femelles âgés de 1 à 3 ans, vivant en chenil et infesté naturellement par des *C. felis*. L'extrait de graine de margousier a été dilué dans de l'éthanol pur pour obtenir des solutions contenant 0,02 %, 0,1 % et 0,24 % d'azadirachtine. Les animaux étaient traités avec ces solutions par pulvérisation sur l'ensemble du pelage à 0,6 mL/kg. Ensuite les chiens étaient laissés dans un environnement contaminé et un comptage des puces était réalisé avant et après traitement, tous les jours jusqu'à 21 jours après la pulvérisation. Les résultats (voir Fig. 17) ont montré une réduction de 94 à 100 % du nombre de puces pour toutes les concentrations utilisées, et ce jusqu'à 12 h post traitement. La réduction du nombre de puces était durable dans le temps, avec une variation d'efficacité en fonction de la concentration en azadirachtine utilisée. La solution à 0,02 % a montré une réduction du comptage des puces de 75 % pendant 5 à 9 jours post traitement, alors que la solution à 0,24 % a produit une réduction de 96-82 % des puces entre 5 et 15 jours post traitement. A 19 jours, une réduction du nombre de puces de 38 à 53 % par rapport au

contrôle était encore observée pour les groupes traités avec les solutions à 0,1 % et 0,24 % d'azadirachtine (Guerrini, Kriticos, 1998)

Enfin, l'extrait de graines de margousier pourrait avoir un effet sur la reproduction et le développement des larves de *Ctenocephalides felis* (Ribeiro et al., 2008). Dans l'expérience menée par ces chercheurs, un chien a été traité par pulvérisation d'une solution à 10 % d'extrait de graines de margousier et un autre chien non traité a servi de contrôle. Les deux animaux ont été expérimentalement infestés chaque semaine par 600 puces, puis les pontes des puces ont été collectées et mises à incuber. Sur le chien traité, il a été observé une diminution du nombre d'œufs pondus, une mortalité de ces œufs ainsi qu'un blocage de la métamorphose entre différents stades larvaires. Les effets régulateurs sur la croissance des œufs et des larves ont été supérieurs à 80 % et ce jusqu'à 14 jours après traitement initial.

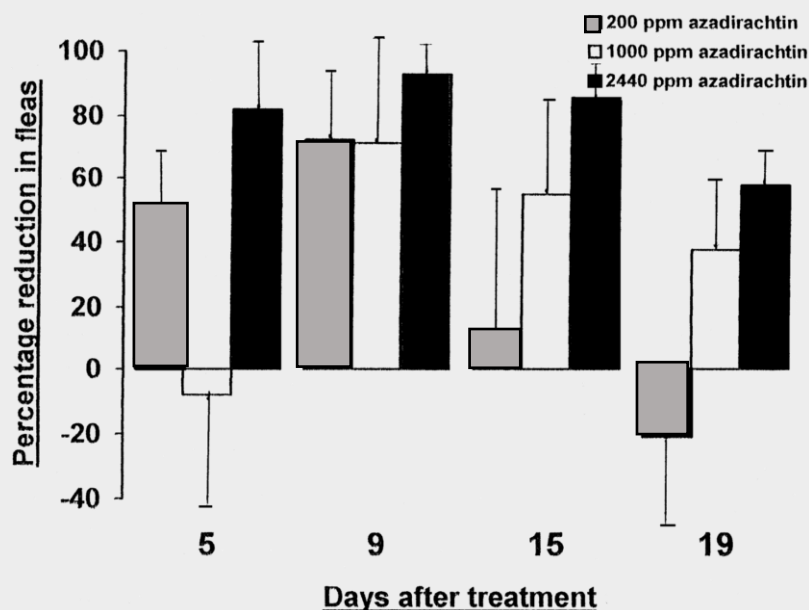


Figure 17 : Résultats de l'expérience menée in vivo par Guerini et Kriticos, 1998.

Cet histogramme présente le pourcentage de réduction du comptage de puces en fonction du temps selon la concentration en azadirachtine de la solution utilisée pour traiter les chiens parasités.

Toutes ces études sont en faveur d'un effet insecticide, répulsif et régulateur de croissance sur les différents stades de *C. felis* et ceux pour des extraits de margousier contenant 0,02 % à 4,6 % d'azadirachtine. Dans les biocides du commerce, la concentration en azadirachtine médiane est évaluée à 0,09 % et varie de 0,005 % à 0,2 %.

4.2.3 Moustiques et phlébotomes

a) *Moustiques*

L'effet larvicide chez les moustiques du genre *Culex* ou *Aedes* de l'azadirachtine contenue dans l'extrait de graines de margousier est rapportée dans de très nombreuses études. (Attri, Prasad, 1980 ; Sagar, Sehgal, 1996 ; Su, Mulla, 1998 ; MULLA, SU, 1999 ; Vatandoost, Vaziri, 2004 ; Okumu et al., 2007) On sait également que cette substance interfère avec la reproduction de ces espèces en réduisant fortement la ponte et en altérant la viabilité des œufs pondus (Lucantoni et al., 2006).

Pour un usage dans des produits antiparasitaires externes destiné aux animaux de compagnie, les effets recherchés sont surtout l'effet répulsif et anti-gorgement. Plusieurs études ont observé ces effets *in vitro* et *in vivo* contre diverses espèces de moustiques du genre *Culex*, *Aedes* et *Anopheles*. Les principales conclusions de ces études sont présentées dans le tableau n°9.

Principaux résultats	Type d'extrait	Etude
Effet répulsif de type « knockdown » contre <i>Aedes aegypti</i> , <i>Aedes albopictus</i> et <i>Anopheles quadrimaculatus</i>	Huile de graines de margousier et extrait de feuilles de margousier, concentration inconnue.	(Xue et al., 2003)
Effet répulsif contre les femelles <i>Anopheles stephensi</i> testé en laboratoire sur des lapins (ED ₉₅ =3,4mg/cm ² vs 0,1mg/cm ² pour le DEET).	Extrait alcoolique de graines de margousier	(Vatandoost, Vaziri, 2004)
Faible effet répulsif contre <i>Aedes albopictus</i> et <i>Culex nigripalpus</i> lors de tests sur avant-bras humains en laboratoire.	Mélange d'extrait de plante dont margousier, nature et concentration non précisée	(Barnard, Xue, 2004)
Protection complète pendant 12h sur le terrain contre <i>Anopheles</i> spp d'une solution à 2% enduite sur des cobayes humains.	Huile de graines de margousier à 2% diluée dans de l'huile de noix de coco.	(Sharma et al., 1993)
Bonne protection contre moustiques du genre <i>Anopheles</i> (96 à 100%), <i>Aedes</i> (85%) et <i>Culex</i> (61-94%) test in vivo sur peau humaine	Huile de graines de margousier à 2% diluée dans de l'huile de noix de coco.	(Sharma et al., 1995)
Effet répulsif contre <i>Aedes</i> (86%), <i>Anopheles</i> (89 à 98%), et <i>Culex</i> (76 à 80%) d'une solution à 2% testé sur le terrain.	Huile de graines de margousier à 2% diluée dans de l'huile de noix de coco.	(Srivastava, Bhatt, 1994)
Efficacité des vapeurs d'une solution à 1% contre <i>Aedes aegypti</i> , <i>Anopheles</i> spp. et <i>Culex</i> spp..	Huile de graines de margousier, diluée à 1% dans du kérosène (utilisée dans lampe à pétrole).	(Valecha et al., 1996 ; Sharma, Ansari, 1994)
Protection de 81 à 91% pendant 12h sur le terrain pour une solution à 1-4% de margousier	Huile de graine de margousier diluée à 1-4% dans de l'huile de noix de coco.	(Mishra et al., 1995)

Tableau 9 : Synthèse des principaux résultats concernant l'effet répulsif de l'extrait de margousier contre les moustiques d'après la littérature scientifique.

b) *Phlébotomes*

L'effet répulsif de l'huile de margousier a été démontré *in vitro* et *in vivo* contre les adultes phlébotomes (Dhiman, Sharma, 1994 ; Srinivasan, Kalyanasundaram, 2001 ; Kebede et al., 2010). Dans l'étude de Kebede et al., des solutions d'huile de margousier diluées à 2 % et 5 % dans de l'huile de noix de coco ont montré un effet répulsif contre *Phlebotomus orientalis* et *Phlebotomus bergeroti* supérieur à 95% (Kebede et al., 2010). Cet effet répulsif a été mesuré pendant 7 à 9 h chez l'homme, lors de tests en laboratoire mais également sur le terrain. A noter que l'huile de noix de coco possède à elle seule un effet de protection contre les morsures de l'ordre de 85 % mais pour une durée moindre. Les études antérieures à celle-ci rapportent des résultats similaires sur d'autres espèces de phlébotome.

4.2.4 Poux

En ce qui concerne les poux des carnivores domestiques, une seule étude a été trouvée (Mehlhorn et al., 2012). Dans celle-ci, 10 chiens infestés soit par des poux mallophages (*Trichodectes canis*) soit par des poux piqueurs (*Linognathus setosus*) ont été traités avec une solution d'extrait de graines de margousier (MiteStop®) diluée dans de l'eau à 3% ou avec un shampoing contenant 10 % d'extrait. Les deux traitements ont été laissés 20 minutes sur le pelage des animaux avant d'être rincés avec de l'eau. Les animaux ont été inspectés et brossés à 1, 7 et 10 jours post traitement pour évaluer l'efficacité des produits testés. Les brossages ont tous montré une absence d'infestation après le traitement. Les auteurs expliquent l'efficacité du traitement par une action mécanique plus que pharmacologique, par obstruction des trachéoles (segment terminal du système respiratoire des arthropodes) entraînant l'asphyxie des poux. A noter que dans cette expérience aucun comptage précis des poux n'a été effectué avant ou après le traitement, seulement une inspection visuelle par brossage a été réalisée et aucun groupe témoins négatif n'a été inclus.

4.2.5 Conclusion sur l'efficacité de l'extrait de margousier contre les ectoparasites d'intérêt vétérinaire

L'activité insecticide, répulsive et régulatrice de croissance de l'extrait de graine de Margousier est bien établie contre de nombreux ectoparasites d'intérêts vétérinaire. Son action répulsive semble également plus rémanente que celle de l'huile essentielle de lavandin ou du géraniol étudiés précédemment, bien qu'elle soit encore une fois de courte durée.

Cependant, dans la majorité des études réalisées, les extraits de graines de margousier testés ont des concentrations en azadirachtine environ 20 fois supérieures à celui de l'extrait autorisé en Europe dans les biocides antiparasitaires TP19. En effet la teneur maximale en limonoïdes dans l'extrait de margousier approuvé pour entrer dans la composition des biocides TP19 contient au maximum 2,7 % de limonoïdes alors que beaucoup d'extraits testés dans les études ont des concentrations en azadirachtine supérieures à 40 %. Pour l'extrait de margousier autorisé dans les biocides répulsifs, il est probable que seules de fortes doses soient répulsives sur les parasites, comme nous l'avons vu par exemple dans l'étude de Kröber qui a testé un extrait à faible teneur en azadirachtine autorisé dans les biocides TP19, et qui a montré que de fortes doses supérieures à 1 mL/mg² d'extrait sont nécessaires pour obtenir un effet répulsif contre les tiques.

4.3 Données bibliographiques concernant la toxicité des extraits de margosa :

4.3.1 Informations toxicologiques

De nombreuses études sur la toxicité de l'azadirachtine ou de l'huile de graines de margousier sont disponibles. La plupart rapportent une faible toxicité pour les mammifères. Cependant, compte tenu des différences de composition des nombreux types d'extraits existants, nous allons uniquement nous appuyer sur les données fournies par la commission d'approbation européenne lors de l'évaluation de l'extrait de margousier pour son usage dans les produits TP19 (ECHA, 2017). Pour rappel, cet extrait est essentiellement composé d'acides gras (97 %) et sa teneur maximale en limonoïdes, azadirachtine incluse, est de 2,7 %, contrairement à d'autres extraits utilisés dans les biocides TP18 qui peuvent contenir jusqu'à 46 % d'azadirachtine (ECHA, 2017).

D'après ces données, l'extrait de margosa présente une très faible toxicité aiguë lorsqu'il est administré oralement, par voie cutanée ou par inhalation (DL₅₀ = 2000 mg/kg par voie orale et cutanée et LC₅₀ = 82 mg/L par inhalation chez le rat). Il n'est pas non plus irritant pour les yeux ou la peau d'après les tests sur des lapins et n'a pas d'action sensibilisante sur la peau des cochons d'inde. Les tests de toxicité à moyen terme ont seulement montré une légère augmentation du poids et du volume du foie chez le rat après 90 jours d'exposition orale à 1 g/kg/j. L'extrait de margousier ne semble pas non-plus être génotoxique. En raison des résultats obtenus aux tests de toxicité à moyen terme et de génotoxicité, la toxicité chronique ou cancérogénicité de l'extrait n'ont pas été évaluées. Enfin, l'extrait de margosa

présente une faible écotoxicité, il se dégrade rapidement dans la nature et sa bioaccumulation est faible.

4.3.2 Identification des dangers

D'après les informations fournies par les industrielles à l'ECHA, et conformément au règlement CE) n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des biocides, aucun danger particulier n'a été retenu pour l'extrait de margousier.

4.3.3 Description de cas d'intoxication à l'extrait de margousier chez le chat

Bien que la dose létale 50 obtenue chez certaines espèces de laboratoire (rat et lapin) soit très élevée, il est difficile d'extrapoler à une faible toxicité chez toutes les espèces de mammifères. On peut en effet trouver quelques rapports de suspicion d'intoxication avec des produits à base de margousier dans la littérature, notamment chez le chat.

Par exemple, un rapport du Veterinary Poisons Information Service (VPIS), un centre antipoison vétérinaire Londonien, a décrit plusieurs cas de suspicions d'intoxication à l'huile de margousier chez le chat (Sutton et al., 2009). Entre Janvier 2001 et Décembre 2007, le VPIS a reçu environ 120 appels suite à des expositions avec de l'huile de margousier chez le chat. Parmi ces appels, la plupart concernaient l'utilisation de produits antiparasitaires de type spot-on (pipettes) contre les puces et les tique. Vingt et un cas impliquaient d'autres substances en plus de l'huile de graine de margousier et ont donc été exclus du rapport.

a) *Signes cliniques*

Parmi les 89 chats retenus dans l'étude, 88 d'entre eux présentaient des signes cliniques. Tous ces animaux ont commencé à présenter des signes cliniques après traitement avec des produits contenant de l'huile de Margousier. Le tableau clinique est dominé par des signes digestifs et neurologiques, les atteintes cutanées sont quant à elles plutôt rares. Les signes les plus couramment rapportés sont l'abattement, l'hypersalivation, l'ataxie, les tremblements et les convulsions (Tableau 10). Les signes cliniques apparaissent en moyenne 21h après exposition, mais cela peut varier de 30 minutes à 48 h. Ils durent environ 52 heures en moyenne, mais peuvent se prolonger jusqu'à 5 jours.

Signes cliniques rapportés	Nombre de chats affectés
Tonus musculaire augmenté	56
Convulsions	32
Trémulations musculaire	20
Tremblements	17
Ataxie	16
Léthargie/abattement	18
Chutes/ désorientation	12
Hypersalivation	11
Vomissements	9
Hyperesthésie	8
Hyperthermie	8
Anorexie	7
Agitation	6
Diarrhée	3
Atteinte nerveuse non spécifiée	3
Amaurose	3
Tachycardie	3
Inconfort à la palpation abdominale	3
Mydriase	2
Dyspnée	2
Alopécie	2
Anémie	2

Tableau 10 : Signes cliniques de 88 chats suspectés d'intoxication à l'huile de margousier rapportées par le centre vétérinaire antipoison de Londres (VPIS).
D'après (Sutton et al., 2009)

±

b) Traitement et pronostic

Il n'y a pas à ce jour d'antidote connu pour les intoxications aux extraits de margousier. La prise en charge de ces cas est donc non spécifique, elle repose essentiellement sur la mise en place d'un traitement éliminatoire consistant à stopper la résorption cutanée de l'animal en le lavant entièrement à l'eau tiède et au savon, voire à pratiquer une tonte si nécessaire. S'il y a eu un contact avec les yeux ou des muqueuses, on peut effectuer un rinçage abondant de ces zones avec des solutions adaptées. Pour supprimer la résorption digestive, du charbon actif peut être administré. L'utilisation de vomitifs est aussi possible, si la prise en charge est précoce (3-4h après l'ingestion) et en l'absence de convulsions ou de perte de conscience. On

mettra également en place un traitement de soutien des fonction cardio-vasculaires et respiratoires si nécessaire ainsi qu'un traitement symptomatique des affections digestives et nerveuses (DeClementi, 2012).

Le pronostic est favorable dans la plupart des cas sauf en cas d'atteinte neurologique sévère (convulsions) où il dépend fortement de la rapidité de prise en charge de l'animal. Dans le rapport de cas présenté ici, parmi les 34 cas suivis jusqu'au terme et présentant des signes cliniques, 27 (79,4 %) s'en sont sortis, 5 (14,7 %) ont été euthanasiés et 2 (5,9%) sont morts suite à l'intoxication. Pour les animaux morts ou euthanasiés, l'âge des animaux, la présence d'autres pathologies concomitantes ou le motif motivant la décision d'euthanasie ne sont pas précisés.

c) Discussion

Le rapport du centre antipoison vétérinaire de Londres tend à montrer que l'huile de margousier est responsable d'intoxications aiguës, parfois sévères chez le chat (Sutton et al., 2009). Ceci est conforté par le fait que les études de toxicité de l'huile de Margousier chez le rat et le lapin ont montré des signes cliniques similaires à ceux rapportés par le VPIS lors d'expositions à de hautes doses (Gandhi et al., 1988). La majorité de ces signes cliniques sont similaires à ceux observés lors d'intoxication à la perméthrine (Malik et al., 2010) ce qui soulève quelques interrogations. Bien qu'une relation de cause à effet semble être présente entre l'huile de margousier et le développement des signes cliniques pour les auteurs du rapport, la possibilité d'une intoxication à la perméthrine ou une autre pathologie ne peut être exclue. En effet, la perméthrine est présente dans de nombreux produits antiparasitaires, mais aussi dans des insecticides utilisés dans la maison, et les erreurs des propriétaires concernant l'utilisation de ces produits est fréquentes. Des contaminations secondaires par contact avec un autre animal ou un environnement traité sont aussi possible. D'autres études sont donc nécessaires pour affirmer de façon claire la toxicité, similaire au pyréthrianoïdes, de l'huile de margousier chez le chat.

5. Données bibliographiques sur l'efficacité et la toxicité de l'extrait de pyrèthre contre les ectoparasites d'intérêt vétérinaire

5.1 Présentation de la substance

5.1.1 Pyrèthre et pyréthrine

Pyrèthre est un terme généraliste qui peut à la fois désigner une plante et l'extrait dont il est issu. En botanique, il fait référence à plusieurs espèces de plantes de la famille des Astéracées appartenant au genre *Chrysanthemum* (= *Tanacetum*). Mais le pyrèthre désigne également par extension l'extrait obtenu à partir des sommités fleuries séchées du pyrèthre de Dalmatie *Chrysanthemum* (= *Tanacetum*) *cinerariifolium*. Cet extrait contient des substances actives aux propriétés insecticides que l'on regroupe sous l'appellation de pyréthrine.

5.1.2 Présentation de la plante, *Chrysanthemum* (= *Tanacetum*) *cinerariifolium*

Le pyrèthre de Dalmatie est une plante herbacée vivace de la famille des *Asteraceae*, originaire du sud-est de l'Europe (Croatie, Monténégro, Albanie) qui pousse en altitude entre 1600 et 3000 mètres. Aujourd'hui l'essentiel de la production de *Chrysanthemum cinerariifolium* vient du Kenya où elle y est cultivée sur les hauts plateaux du pays (Hitmi et al., 2000).



a) Photo de Kenpei, domaine public



b) D'après (Fraunfelder, 2008)

Figure 18 : Fleur de *Chrysanthemum cinerariifolium* fraîches (a) et capitules séchés (b)

5.1.3 Historique, mode d'extraction et usages du pyrèthre

Les premières traces d'utilisation du pyrèthre contre les insectes date d'il y a 400 ans av. JC. (Ensley, 2012). Ses effets toxiques contre de nombreux arthropodes ont été étudiés à partir du début du 19^{ème} siècle, et sa première commercialisation en tant qu'insecticide remonte à 1828 en Arménie (Casida, 1980). D'abord utilisé sous forme de poudre de fleurs séchées, à partir de 1920, de nouvelles formes d'extraction ont permis d'obtenir des solutions liquides plus efficaces que les poudres. L'extraction par solvants organiques et l'extraction par dioxyde de carbone supercritique (Gallo et al., 2017) sont parmi les procédés les plus utilisés actuellement pour la production d'extraits de pyrèthre.

Les extraits de fleurs de *Chrysanthemum cinerariifolium* ont été largement utilisés en tant que pesticides mais aussi dans la lutte contre les ectoparasites en médecine humaine et vétérinaire jusqu'au début de la seconde guerre mondiale (Casida, 1980). Cependant, leur rapide dégradation à la lumière, à l'air et à la chaleur, ont conduit les chimistes de l'époque à développer des alternatives de synthèses plus stables. Dès les années 1950, les premières pyréthrine synthétiques appelées pyréthroïdes ont vu le jour. Il fallut attendre l'avènement des pyréthroïdes dits de « seconde génération » (perméthrine, cyperméthrine, fenvalérate, deltaméthrine etc.) qui sont des composés photostables avec un fort potentiel insecticide et peu coûteux à produire pour que les pyréthrine naturelles soient délaissées à leur profit dans de très nombreux domaines (Beugnet, 2004). Malgré ce déclin, le pyrèthre est toujours utilisé à travers le monde dans de nombreux insecticides à usage domestique ou encore en agriculture biologique.

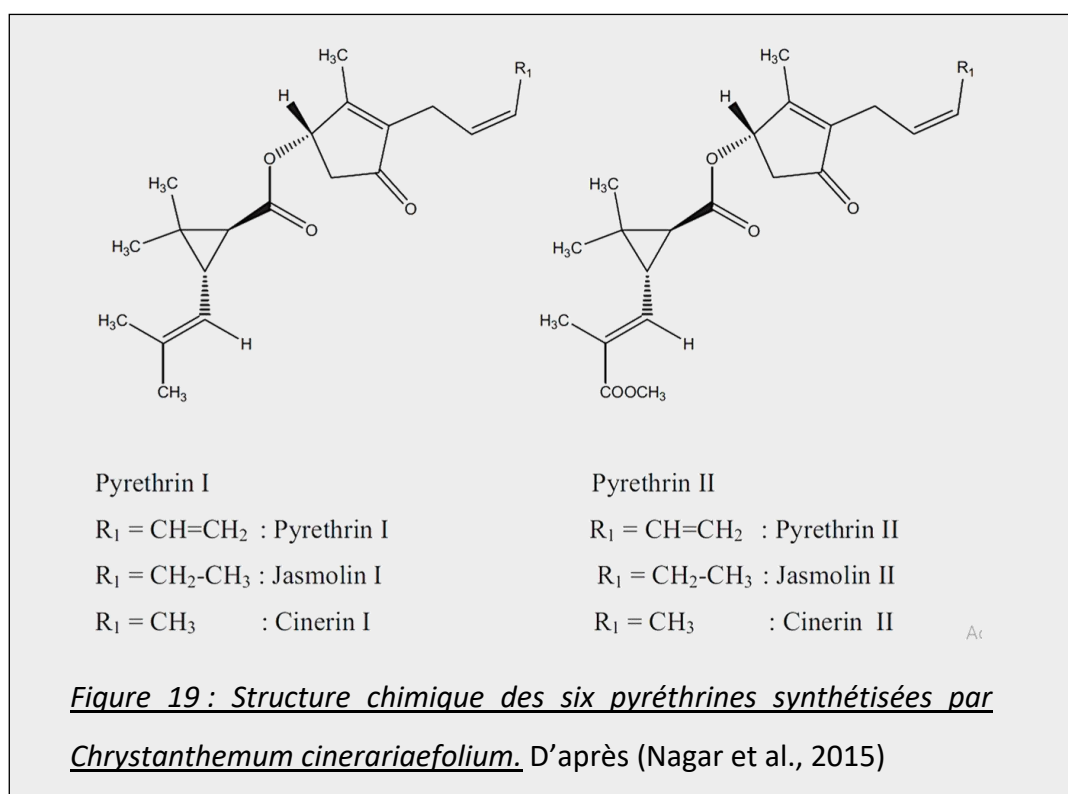
En France, le pyrèthre est couramment utilisé dans les produits biocides de type TP18 ou TP19, plus de 500 produits en contenant sont enregistrés sur la plateforme de recensement des biocides SIMMBAD. Les pyréthrine et extraits de pyrèthre sont fréquemment identifiés en tant substance active comme « Pyréthrine et pyréthroïdes N°CAS 8003-34-7 » dans ces produits. Le 11 novembre 2018, une nouvelle dénomination pour cette substance a été définie par l'ECHA :

« Chrysanthemum cinerariifolium, extraits - CASn° 89997-63-7 : extraits de fleurs mûres ouvertes de Tanacetum cinerariaefolium obtenus avec des solvants à base d'hydrocarbures ou obtenus avec du dioxyde de carbone supercritique » (ECHA, 2019a)

Les produits biocides contenant l'ancienne appellation « *pyréthrines et pyréthroïdes* » peuvent néanmoins continuer à être commercialisés en vertu de l'article 89 du règlement UE 528/2012. L'extrait de *Chrysanthemum cinerariaefolium* n'est quant à lui pas encore approuvé en tant que substance active pour un usage dans les produits biocides de type TP19, cette substance est en cours d'évaluation par les autorités sanitaires compétentes espagnoles.

5.1.4 Composition et substances actives du pyrèthre

Le pyrèthre est constitué d'un mélange de composés chimiques, parmi ces substances, six composés sont connus pour avoir un effet insecticide, que l'on regroupe sous le nom de pyréthrines. Les pyréthrines sont naturellement synthétisées dans le capitule des fleurs de *Chrysanthemum cinerariaefolium* (Casida, 1980). Ces six composés - Pyrèthrine I, pyrèthrine II, cinérine I, cinérine II, jasmoline I and jasmoline II - sont des esters monoterpéniques de l'acide chrysantémique et de l'acide pyréthrique (Beugnet, 2004 ; Ensley, 2012). Leurs structures chimiques (voir Fig. 19) sont connues depuis 1924 grâce aux travaux de Hermann Staudinger et Leopold Ruzicka. Ce sont des composés très proches qui ne diffèrent que par quelques radicaux au niveaux des fonctions terminales alcool et acide de la molécule (Chen et al., 2018).



Les pyréthrinés représentent 20 à 30 % de la composition des extraits de pyrèthre obtenus par extraction par un solvant ou un fluide supercritique (George et al., 2014 ; Kirihamiti et al., 2003) contre seulement 1 à 2 % pour la poudre de fleurs de pyrèthre séchées (Casida, 1980). Les pyréthrinés I et II sont majoritaires sont celles que l'on trouve en plus grande quantité dans ces extraits (Ujváry, 2010 ; Isman, 2006).

5.2 Mode d'action des pyréthrinés

Le mode d'action des pyréthrinés est bien connu, tout comme les pyréthroïdes elles ont un effet neurotoxique sur les arthropodes. Elles agissent au niveau des cellules nerveuses en prolongeant le temps d'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants induisant ainsi une dépolarisation de la membrane cellulaire continue (Bar-Zeev, Gothilf, 1973 ; Casida, 1980 ; Beugnet, Franc, 2012 ; Mossa et al., 2018). A doses élevées, des effets sont aussi possibles sur les récepteurs GABA, noradrénergiques, dopaminergiques et cholinergiques (Valentine, 1990 ; Mossa et al., 2018). Par contact direct et ingestion, on distingue deux phases d'action :

- Dans un premier temps, l'activité quasi immédiate sur les ganglions cérébraux des arthropodes se solde par une phase de stupeur que l'on nomme effet « knock down ». Il survient quelques minutes après l'exposition, c'est un état de paralysie spastique de l'arthropode qui se comporte comme s'il était mort, il peut être réversible.
- La seconde phase a une action létale sur l'arthropode en quelques heures après l'exposition. Elle est due à une hyperexcitation provoquée par l'action sur les nerfs périphériques de l'insecte, en une hyperexcitation liée à l'action sur les nerfs périphériques, entraînant des mouvements rapides, brefs et incohérents, et se soldant par la mort de l'insecte.

En plus de l'effet par contact, les vapeurs de pyréthrinés et pyréthroïdes peuvent avoir un effet répulsif. Ces molécules sont un peu volatiles et leur présence autour des animaux traités est à l'origine d'un effet répulsif vis-à-vis des arthropodes, par irritation ou désorientation (Beugnet, Franc, 2012).

On sait que l'activité des pyréthrinés dépend de leur substructure et de leur stéréochimie. La pyrèthrine I aurait une activité essentiellement insecticide alors que la pyrèthrine II plutôt une activité de type knock-down (Casida, 1980). Il a aussi été identifié que les pyréthrinés I et II

ont une activité plus élevée contre les arthropodes que les cinérines I et II et les Jasmolines I et II (Mossa et al., 2018).

5.3 Efficacité du pyrèthre contre les ectoparasites d'intérêt en médecine vétérinaire

Le pyrèthre possède des propriétés répulsives et insecticides qui ont été bien étudiées par le passé contre de nombreux arthropodes tels que les mouches, les blattes ou les moustiques (Casida, 1973 ; 1980 ; Nagar et al., 2015).

En ce qui concerne l'efficacité contre les ectoparasites vétérinaires, très peu d'études récentes s'y intéressent spécifiquement bien qu'anciennement le pyrèthre et les pyréthrine aient été utilisés à des fins antiparasitaires chez les animaux. L'essentiel des nouvelles études se concentrent plutôt sur l'efficacité des pyréthrinaïdes de synthèses, dont le mode d'action est le même que les pyréthrine naturelles, mais dont la stabilité est grandement augmentée. L'efficacité des pyréthrinaïdes dans le cadre de la lutte contre les moustiques, phlébotomes, tiques, puces et acariens est maintenant clairement établie (Beugnet, Franc, 2012). Nous allons tout de même détailler quelques exemples d'études testant spécifiquement l'efficacité des extraits de pyrèthre contre les ectoparasites d'intérêt vétérinaire.

5.3.1 Moustiques

Les extraits de pyrèthre ont montré *in vivo* et *in vitro* des effets répulsifs et insecticides contre des moustiques du genre *Anopheles*, *Aedes* et *Culex* (Ribbands, 1946 ; Hadaway et al., 1970 ; Hadis et al., 2003 ; Duchon et al., 2009). Leur action est de courte durée et dépend de l'espèce de moustique ciblée.

En effet, l'extrait de pyrèthre a montré un puissant effet insecticide contre diverses espèces de moustiques. *In vitro* des études ont trouvé une dose létale médiane de 1,8ng pour *Anopheles stephensi*, 4 ng pour *Aedes aegypti* et 1,9 ng pour *Anopheles gambiae* pour un extrait de *Chrysanthemum cinerariifolium* contenant 25 % de pyréthrine (Hadaway et al., 1970 ; Duchon et al., 2009). La pyréthrine I seule a montré une toxicité similaire (LD₅₀=1,1 ng contre *A. stephensi* et LD₅₀=2,5 ng contre *Ae. Aegypti*) (Hadaway et al., 1970). L'effet insecticide par contact évalué *in vitro* contre les moustiques est aussi efficace que celle de pyréthrinaïdes comme la perméthrine ou la deltaméthrine (Duchon et al., 2009). Un papier filtre imbibé d'une solution à 1 % de pyrèthre tue 100 % des moustiques en contact

uniquement via leurs tarsi avec la surface traitée. Dans cette même étude, il a été montré que l'effet « knock-down » du pyrèthre apparaît 2 à 4 fois plus rapidement que celui de la perméthrine (effet knock down sur 50 % des moustiques en 3,6 minutes pour une solution à 1 % de pyrèthre contre 11,7 minutes pour une solution de perméthrine à 0,75 %) (Duchon et al., 2009).

Concernant l'effet répulsif, Hadis a montré lors d'expériences *in vivo* une bonne efficacité du pyrèthre contre les moustiques du genre *Anopheles* (Hadis et al., 2003). Dans une expérience de terrain menée en Éthiopie, l'auteur a testé sur la peau de cobayes humains un extrait de fleurs de *Chrysanthemum cinerariaefolium* obtenu par solvant (hexane) contenant 25 % de pyrèthrine, dilué dans de l'huile de noix de coco à différentes concentrations. Des dilutions à 40 %, 50 % et 75 % de cet extrait ont prodigué 84 à 96 % de protection, sur durées inférieures à 30 minutes, contre les morsures des moustiques *Anopheles* sp. C'est plus élevé que la protection obtenue avec des solutions d'extraits de graines de margousier dans les mêmes conditions (74 % à 87 %). Le répulsif de synthèse DEET a quant à lui montré 91 à 98 % de protection.

5.3.2 Tiques et autres acariens

Les effets acaricides et répulsifs du pyrèthre contre diverses espèces de tiques dures et molles sont rapportés depuis longtemps (Robinson, 1942 ; Whitehead, 1959 ; Gladney et al., 1972 ; Bar-Zeev, Gothilf, 1973). La concentration affectant 90 % des tiques a été évaluée *in vitro* pour une solution de pyrèthre contenant 10 % de butoxyde de pipéronyle, un synergisant empêchant la dégradation des pyrèthrine par le métabolisme des arthropodes (Gladney et al., 1972). Elle est de 0,000059 % contre des larves et nymphes de *Rhipicephalus sanguineus* ce qui en fait un acaricide puissant. En 1973, Bar-Zeev et Gothilf ont testé *in vitro* l'extrait de pyrèthre contre les tiques (Bar-Zeev, Gothilf, 1973). Pour l'expérience, des cochons d'Inde étaient placés sur le dos et la peau de leur abdomen tondue et 0,1 mL de solution à tester était étalée sur la peau de l'abdomen des cobayes. Une heure après application, une dizaine de tiques à jeun depuis plusieurs mois étaient placées en contact avec la peau traitée pendant 5 minutes. Ceci a été renouvelé toutes les heures pour évaluer la durée d'action de la solution. Les résultats ont montré qu'un extrait de pyrèthre prodiguait jusqu'à 12 h de protection contre les morsures de tiques. Une solution alcoolique à 5 % d'extrait de pyrèthre

procure une protection de 98,8 % pendant 4 h. L'expérience a aussi montré un effet acaricide retardé, en effet, durant les 5 minutes de contact, après 24 h il a été observé 94 % de mortalité.

Les effets acaricides de l'extrait de *Chrysanthemum cinerariifolium* sont aussi démontrés sur d'autres acariens que les tiques. Par exemple il a été mis en évidence *in vitro* qu'une solution contenant 2 % de pyrèthre avait effet acaricide de 100 % contre *Dermanyssus gallinae* pendant 4 h (Maurer et al., 2009).

5.3.3 Puces

Malgré son usage ancien contre les puces, relativement peu d'études ont été trouvées dans la littérature.

Une étude de 2002 montre *in vitro* qu'une surface imbibée avec une solution d'extrait de pyrèthre à 20 % de pyréthrinés potentialisée avec 10% de butoxyde de pipéronyle avait un effet létal sur *Ctenocephalides felis*. Cet effet était variable selon les souches utilisées, dépendant de leur exposition passée aux pyréthrinés naturelles et de synthèse. Pour une surface imbibée à 360 mg/m² de la solution, la mortalité 24h après application de la solution variait de 32 à 100 % selon les souches (Bossard et al., 2002). Le pyrèthre a aussi montré un effet knock down et insecticide sur les puces *C. felis* (Page, 2008).

5.3.4 Conclusion sur l'efficacité de l'extrait de pyrèthre contre les ectoparasites d'intérêt vétérinaire

Le pyrèthre est selon la dose un répulsif ou un insecticide/acaricide puissant, avec une action rapide est spécifique sur de nombreux ectoparasites d'intérêt vétérinaire, à l'instar des pyréthrinoïdes dont il est le précurseur. Il est cependant instable car il s'oxyde rapidement à l'air libre et est très photolabile (dégradation en quelques dizaines de minutes lors d'une exposition directe à la lumière du soleil (Casida, 1973)). Il présente très peu d'action rémanente et sa durée d'action est de quelques heures. Dans de nombreuses formulations, il a été combiné aux butoxyde de pipéronyle, un potentialisateur de l'activité insecticide des pyréthrinés qui inhibe certaines enzymes participant au métabolisme des pyréthrinés par les arthropodes.

5.4 Données bibliographiques concernant la toxicité des pyréthrines et pyréthroïdes

5.4.1 Informations toxicologiques

Les pyréthrines naturelles sont décrites comme très faiblement toxiques pour les mammifères et les oiseaux, mais très toxiques pour les invertébrés et vertébrés poïkilothermes et en particulier les poissons (Ensley, 2012). Elles sont cependant rapidement dégradées dans l'environnement leur bioaccumulation est très limitée (Casida, 1980 ; Nagar et al., 2015).

L'extrait de pyrèthre possède une faible toxicité aigüe par voie orale et cutanée. Les DL_{50} orales et cutanées sont supérieures à 1000 mg/kg et 2000 mg/kg chez le rat et le lapin (Hayes, 1982). Il est cependant considéré comme nocif par inhalation, une étude a permis de calculer une CL_{50} de 3.4 mg/L/h chez le rat. Sa toxicité à moyen terme est également faible, la NOAEL établie est de 1000 mg/kg/jour chez le rat. Les pyréthrines ne sont pas considérées comme génotoxiques ou reprotoxiques d'après les études disponibles *in vitro* et *in vivo*.

Identification des dangers

En l'absence de publication du rapport d'évaluation de la substance active, comptes tenus des données déjà existantes dans la littérature, la plupart des industriels utilisant des extraits de pyrèthres dans leur produits biocides affichent les mentions d'avertissement suivantes conformément au règlement CE n°1272/2008 du Parlement européen et du conseil relatif à la classification et à l'étiquetage des substances (ECHA, 2019a) :

- Toxicité aigüe catégorie 4 : Nocif si inhalé ou avalé
- Danger pour le milieu aquatique : Très toxique pour la vie aquatique avec effet à long terme

5.4.2 Intoxications aux pyréthrines et pyréthroïdes

Malgré une faible toxicité chez une majorités de mammifères, l'intoxication aux extraits de pyrèthres est connue chez les animaux domestiques notamment lors de surdosage ou d'erreurs d'administrations et chez certaines espèces plus sensibles que d'autres. Du fait de l'usage minoritaire du pyrèthre et de son mode d'action proche des pyréthroïdes, dans la plupart des études récente, la toxicité des pyréthrines est évoquée en même temps que celle des pyréthroïdes de synthèse. Dans la partie qui suit, les études présentées intègrent

donc également des cas d'intoxications aux pyréthrinoïdes de synthèses tels que la perméthrine qui sont majoritaires en raison de leur très forte utilisation dans de nombreux domaines (antiparasitaires externes pour chien, insecticides domestiques, pesticides ...).

a) Epidémiologie

L'intoxication avec des insecticides est une des premières causes d'empoisonnement chez les animaux de compagnie. Dans une étude rétrospective effectuée sur des données collectées par le Centre antipoison vétérinaire de Milan (Milan Poison Control Centre) entre janvier 2011 et Décembre 2013, les pyréthrines et pyréthrinoïdes étaient les insecticides les plus fréquemment impliqués dans les empoisonnements chez le chien et le chat. (Caloni et al., 2016). De par leur facilité d'accès et d'utilisation, ainsi que leurs bas prix, ces produits sont parmi les plus utilisés, expliquant d'après les auteurs la forte fréquence d'intoxications observée.

b) Sensibilité du chat et du chien

Bien que les deux espèces puissent être victimes d'intoxications aux pyréthrines et pyréthrinoïdes, les chats en sont plus souvent victime que les chiens. Ceci s'explique par une sensibilité accrue aux pyréthrines et pyréthrinoïdes de l'espèce féline en raison d'une déficience physiologique en enzyme de glucuronoconjugaison, ralentissant le métabolisme des pyréthrines et pyréthrinoïdes par l'animal, et en particulier la phase de conjugaison (Malik et al., 2010 ; Beugnet, 2004).

Peu d'informations sont disponibles sur la dose toxique minimale de l'extrait de pyrèthre chez le chien ou le chat. La seule information disponible dans la littérature est la DL₅₀ du pyrèthre par voie intraveineuse chez le chien, qui est de 7 mg/kg (PubChem, 2018). En revanche, la dose toxique des pyréthrinoïdes tels que la perméthrine est mieux connue. A titre d'exemple, une exposition par voie cutanée à 100 mg/kg de perméthrine suffit à provoquer une atteinte clinique sévère. Cette dose équivaut à 1mL d'une pipette à 45 % pour un chat de 4,5 kg (Sutton et al., 2007).

c) Voie et mode d'exposition

La plupart des cas d'intoxications chez le chat sont liés à des causes accidentelles, l'application d'un antiparasitaire destiné au chien contenant des pyréthrines ou des pyréthrinoïdes en est la principale. Mais le chat est aussi victime d'intoxication par exposition

secondaire au produit, par contact rapproché avec un autre animal traité ou via son l'environnement et notamment l'usage d'insecticides domestique (Siroka, Svobodova, 2013).

Bien que l'exposition soit le plus souvent cutanée, l'exposition par voie orale ou inhalation est très fréquente chez les chats du fait de leur comportement de toilettage. L'absorption par voie digestive est d'ailleurs bonne pour les pyréthrinés du fait de leur caractère lipophile, elle estimée entre 40 et 60 % (Ensley, 2012). En ce qui concerne les expositions par voie respiratoire, la vascularisation importante des muqueuses et la faible épaisseur des muqueuses respiratoire font que l'insecticide est rapidement présent dans la circulation sanguine, et les effets quasiment instantanés. L'absorption par voie cutanée est quant à elle plutôt faible (<2 %), les pyréthrinés ont surtout une activité de surface (Ensley, 2012).

d) Signes cliniques

Les signes cliniques se manifestent rapidement après l'exposition, ils mettent en moyenne 3 h à apparaître, mais peuvent être retardés de plus de 24 h dans certains cas. Le tableau clinique lors d'intoxications aux pyréthrinés et pyréthrinés est dominé par les troubles nerveux. Les signes cliniques les plus souvent rencontrés sont des trémulations musculaires, de l'ataxie, une hyperesthésie ou des convulsions dans les cas les plus sévères. Ces troubles neurologiques sont parfois associés à des signes digestifs tels que de l'hypersalivation, des vomissements ou de l'anorexie. Enfin, des

Signes cliniques rapportés	Fréquence
Convulsions	125 (43,7%)
Trémulations musculaires	125 (43,7%)
Tremblements	101 (35,3%)
Hypersalivation	65 (22,7%)
Ataxie	63 (22%)
Mydriase	41 (14,3%)
Hyperesthésie	35 (12,2%)
Hyperthermie	35 (12,2%)
Tachycardie	17 (5,9%)
Dépression/léthargie	11 (3,8%)
Vomissements	7 (2,4%)
Hypothermie	5
Arythmies cardiaques	4
Pertes de conscience	4
Diarrhée	3
Amaurose transitoire	3
Troubles respiratoires sévères (arrêt, cyanose, dyspnée)	6
Alopécie	1
Arrêt cardiaque	1

Tableau 11 : Signes cliniques rapportés dans 286 cas d'intoxication à la perméthrine chez le chat par le centre antipoison vétérinaire de Londres. D'après Sutton et al., 2007.

complications respiratoires ou cardiaques peuvent également se manifester (dyspnée, arrêt cardio-respiratoire)(Sutton et al., 2007 ; Malik et al., 2010 ; Ensley, 2012).

e) Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique pour les intoxications aux pyréthrine et pyréthrinoïdes, le traitement est avant tout symptomatique après élimination de la source de la contamination. En premier lieu, il consistera à gérer rapidement les troubles nerveux, avec l'administration d'anticonvulsivant. Il est ensuite impératif de procéder à l'élimination cutanée à l'eau tiède et au savon doux. Ici, le contrôle de la température de l'eau est primordial car elle influence l'activité neurotoxique de la perméthrine. Il est aussi conseillé de faire avaler du charbon pour limiter l'absorption au niveau digestif (Malik et al., 2010).

f) Pronostic et évolution

Le pronostic de l'intoxication aux pyréthrine et pyréthrinoïdes est généralement favorable du fait de leur relative faible toxicité (Ensley, 2012). Cependant lors le pronostic peut être réservé en cas d'atteinte nerveuse sévère, dans ces cas la mort survient pour 10,5 % à 22 % des animaux, généralement suite à un arrêt cardio-respiratoire (Sutton et al., 2007 ; Malik et al., 2010). En moyenne, l'évolution est comprise entre 24 et 72 heures mais peut être plus longue. Les convulsions peuvent persister 2 à 5 jours, les trémulations 2 à 3 jours, et globalement l'évolution dure de 3 heures à 7 jours avec une moyenne de 61,5 heures (Sutton et al., 2007).

Partie 3 : Discussion autour de l'utilisation des antiparasitaires externes à base de plantes du commerce dans le cadre de la lutte contre les ectoparasites des animaux domestiques

Jusqu'ici, nous avons vu que les antiparasitaires externes à base de plantes pour animaux de compagnie sont essentiellement vendus sous forme de biocides répulsifs. Ces produits contiennent un nombre limité de substances actives végétales, qui ont montré *in vitro* et parfois *in vivo* une activité intrinsèque répulsive, généralement de courte durée. Nous avons également abordé leur toxicité et vu que bien qu'il s'agisse de substances végétales, des intoxications sont possibles comme avec la plupart des substances chimiques revendiquant des effets biologiques.

Nous allons maintenant essayer de porter un regard critique sur les diverses parties abordées précédemment, concernant la législation des biocides, leur efficacité et leur commercialisation, afin d'en tirer des conclusions quant à la pertinence de leur usage dans le cadre de la lutte antiparasitaire des animaux de compagnie.

1. Efficacité des produits biocides répulsifs à base de plantes pour animaux de compagnie

Les données de la littérature scientifique tendent à montrer que les principales substances végétales utilisées dans les antiparasitaires externes de type biocides possèdent des effets répulsifs et/ou insecticides/acaricides contre de nombreux ectoparasites d'intérêts en médecine vétérinaire. Mais ces études ne sont pas suffisantes pour affirmer que les produits biocides du commerce sont efficaces pour protéger les carnivores domestiques des ectoparasites.

En effet, il existe de nombreuses limites à ces études. Tout d'abord elles présentent une grande hétérogénéité en termes de protocoles utilisés (Adenubi et al., 2018). On peut noter des variations dans les solvants utilisés pour diluer les substances actives (aqueux, huileux, alcooliques ...) Ensuite, les substances végétales testées dans ces études peuvent être différentes de celles utilisées par les industriels dans la fabrication de biocides, de par leur mode d'extraction, leur provenance ou bien le cultivar utilisé, et nous avons vu que ces facteurs jouent un rôle sur l'activité répulsive des extraits végétaux. Cependant, même lorsque

les substances actives testées sont identiques à celles utilisées dans les biocides, l'extrapolation n'est pas possible car la preuve de l'activité intrinsèque de ces substances ne permet pas de conclure à une efficacité des produits biocides qui les utilisent.

En effet, une combinaison plusieurs facteurs entre en compte pour expliquer l'efficacité de la formulation finale d'un produit répulsif, comme sa durée d'action, la concentration de ses constituants, sa diffusion ou encore son mode d'application. Tous ces paramètres sont autant de limites à l'extrapolation de l'efficacité protectrice d'une spécialité commerciale à partir de l'étude de l'activité intrinsèque de ses substances actives. Ainsi une substance insecticide ou répulsive en laboratoire peut se retrouver inefficace comme traitement du fait d'une instabilité, mauvaise diffusion, concentration trop faible etc. Nous allons détailler quelques-unes de ces limites ci-dessous.

1.1 Distribution et biodisponibilité des antiparasitaires à base de plantes appliqués par voie cutanée :

1.1.1 Types d'effets

On distingue trois modalités d'action pour un antiparasitaire externe selon sa diffusion à la surface de la peau et son absorption cutanée : un effet local de surface, un effet général de surface ou un effet systémique. Une combinaison mixte de ces modalités est aussi possible (Riviere, Papich, 2013a). Les substances qui diffusent bien dans la couche cornée de l'épiderme (composée de cellules kératinisées dans une matrice riche en lipides), sont en général des molécules lipophiles, et sont responsables d'un effet de surface. Le derme est quant à lui un milieu très hydraté, les substances ayant les propriétés physiques adéquates afin de traverser la couche cornée et le derme atteignent la circulation générale et sont responsables d'un effet systémique (Riviere, Papich, 2013a). La distinction entre ces différents effets est utile à connaître, car la biodisponibilité d'une substance antiparasitaire au niveau cutané conditionne en partie son action sur ses cibles. Un antiparasitaire à effet systémique présentera une action homogène sur l'ensemble de la peau, mais sera efficace uniquement contre les arthropodes piqueurs et n'aura par exemple pas d'effet contre les poux de types mallophages (broyeurs). Les antiparasitaires à effet de surface présentent quant à eux une moins bonne diffusion sur l'ensemble du corps, notamment au niveau des extrémités et agissent par contact.

1.1.2 Influence de la formulation du produit

Pour la fabrication de biocides répulsifs, les fabricants recherchent un effet général de surface, cette action peut être plus ou moins aisée à obtenir selon le mode d'application du produit. En effet, si celui-ci peut *a priori* être obtenu par l'utilisation de sprays ou de bains, il est moins évident à obtenir pour des formes d'applications locales telles que les pipettes et les colliers qui représentent une majorité des produits vendus. Les études sur l'efficacité des substances actives ne prennent pas en compte ce facteur, lorsqu'elles testent les produits sur la peau car la solution contenant la substance active à tester est toujours appliquée de façon homogène. Toutefois, de nombreux fabricants revendiquent une distribution rapide de leur produit à l'ensemble de la peau de l'animal, bien que les propriétés pharmacocinétiques telle que la distribution de la substance active n'aient pas spécifiquement besoin d'être renseignées pour la mise sur le marché d'un produit biocide.

Voici un exemple de quelques mentions fréquemment rencontrées sur les emballages de pipettes et colliers répulsifs.

« Les pipettes BIOSPOTIX répandent leurs principes actifs sur l'ensemble corps de l'animal grâce au sébum. »

« Le mélange actif est réparti sur toute la surface de l'animal en quelques heures, par diffusion dans les lipides cutanés »

Les substances actives employées dans les biocides répulsifs sont pour la plupart de nature lipophile, une bonne diffusion au niveau des couches superficielles de la peau est à ce titre fortement probable. En revanche, que cette distribution soit suffisante pour avoir un effet répulsif sur l'ensemble de l'animal est moins évident, notamment au niveau des extrémités (oreilles, museau, queue, membres) en raison de la diffusion à la surface du derme qui se fait selon un gradient de concentration. Ces zones sont pourtant importantes dans la lutte antiparasitaire, car elles sont un lieu privilégié d'infestation pour de nombreux ectoparasites (agents de gale, phlébotomes, aoûtats ...). En l'absence d'études testant ces formulations biocides sur des animaux nous pouvons donc difficilement conclure sur ce point. On sait en outre que certains excipients ajoutés par les fabricants peuvent influencer sur l'absorption et la

distribution des substances actives au niveau cutané. Par exemple, l'utilisation d'agents hydratants permet d'augmenter la perméabilité de la couche cornée (Riviere, Papich, 2013b).

Pour les colliers, en plus de la distribution dans le film lipidique cutané, ceux-ci peuvent libérer des molécules volatiles autour de l'animal, responsable d'effets répulsif *in vitro* (voir annexe 4). On sait cependant que l'effet répulsif de ce « nuage » de composés volatils varie selon la taille de l'animal, mode de vie en intérieur ou extérieur, conditions climatiques (vent, température, humidités) (Beugnet, 2004). Il n'est pas possible de savoir si ce genre colliers permet de protéger l'ensemble de l'animal dans des conditions d'utilisation normales puisqu'aucune étude de ce type n'a encore été publiée dans la littérature.

1.1.3 Influence du type de peau testée

Des variations qualitatives et quantitatives, bien que minimales, existent en ce qui concerne la composition de la couche cornée et du film lipidique selon les espèces (Nicolaidis et al., 1968), et peuvent être responsables de modifications de la distribution des substances actives dans la peau. Ceci est une autre limite concernant les études testant l'efficacité des molécules végétales, puisque très peu d'études sont réalisées sur la peau d'animaux de compagnie.

1.2 Durée d'action et stabilité

Un autre point qui explique que les études sur l'efficacité des substances actives ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité des biocides les employant est la durée et la stabilité du produit final qui n'est pas prise en compte. En effet, ces expériences se déroulent souvent sur de courtes périodes et en laboratoire. En conditions réelles, plusieurs mécanismes peuvent influencer la rémanence d'un produit appliqué par voie cutanée. Outre la volatilité de certains composés il existe des facteurs extérieurs de dégradation comme l'exposition à la lumière, l'oxydation à l'air libre, la résistance à l'humidité, la dégradation par la microflore cutanée ou des enzymes de biotransformations du derme (Riviere, Papich, 2013a).

Les expériences *in vitro* et *in vivo* réalisées sur une plus longue période ont très majoritairement montrée une faible durée d'action, (i.e. inférieure à 6h) pour l'extrait de margousier, l'huile essentielle de lavandin, le géraniol et l'extrait de pyrèthre. Les données de la littérature analysées jusqu'à présent tendent à dire que l'usage des substances actives végétales, du fait de leur faible durée d'activité est peu adaptée à la formulation de produits

censés prévenir les infestations d'ectoparasites sur le long terme et nécessitent des applications répétées (Thorsell et al., 2006 ; Maia, Moore, 2011 ; Talbert, Wall, 2012 ; Ellse, Wall, 2014).

Cependant, de la même manière qu'on ne peut pas conclure à une efficacité d'un produit biocide sur la simple base de l'efficacité d'une de ses substances, on ne peut pas non plus affirmer que la durée d'action de ces produits est de courte durée. En effet différentes méthodes peuvent être employées afin d'augmenter la durée d'action et la stabilité des substances actives végétales dans le produit final. D'ailleurs, comme nous l'avons vu, les fabricants revendiquent des durées d'actions de plusieurs mois pour les colliers et d'un mois en moyenne pour les pipettes. Voici quelques exemples des procédés existants :

- L'utilisation de nano-émulsions qui a montré une protection prolongée pour différentes huiles essentielles contre les moustiques (Maia, Moore, 2011).

- La micro-encapsulation qui est une autre forme galénique permettant de prolonger l'action de substances volatiles. Elle consiste à enfermer la substance active dans des microcapsules en gélatine. Un produit utilisant cette technique avec de l'huile essentielle de citronnelle a montré 90 % de répulsion jusqu'à 3 semaines contre *Aedes aegypti* (Specos et al., 2010).

- L'utilisation d'une matrice polymérique à relargage contrôlé (colliers) qui permet aussi de délivrer le produit sur une plus longue période si celui-ci n'est pas dégradé entre temps.

La nature de certains excipients peut aussi permettre une extension considérable du temps d'action des substances actives en réduisant leur volatilité (Khan et al., 1975 ; Tawatsin et al., 2001 ; Maia, Moore, 2011). Une étude a par exemple montré une activité répulsive 2 à 4 fois plus longue pour des solutions d'huiles essentielles concentrées à 25 % auxquelles on avait ajouté 5 % de vanilline (Khan et al., 1975). Pour ces mélanges, la protection atteignait 4 h à 8 h contre les moustiques du genre *Aedes*, *Anopheles* et *Culex*.

Il est donc possible d'augmenter la durée d'action des substances actives peu stables, cependant aucune preuve concrète existe en ce qui concerne les antiparasitaires externes à base de plantes commercialisés en France. Encore une fois, pour conclure il serait intéressant

d'avoir accès à des études testant la durée d'action des formulations finale des biocides du commerce.

1.3 Dose et concentration des substances actives dans les biocides répulsifs :

Les substances actives végétales entrant dans la composition des répulsifs TP19 doivent être présentes en quantité suffisante pour obtenir un effet répulsif significatif. Dans de nombreuses études, les auteurs estiment que leur concentration doit représenter 10 à 20 % de la composition du produit final pour atteindre une efficacité répulsive (Amer, Mehlhorn, 2006). Et il a été montré que de faibles concentrations (i.e. inférieures à 1 %), ces substances ne confèrent plus une protection suffisante contre divers arthropodes piqueurs (Semmler et al., 2014).

Dans le tableau n°12, les doses efficaces des différentes substances actives trouvées dans la littérature sont comparées à la dose estimée au niveau cutané après administration d'une pipette répulsive pour chat.

Pour ces calculs, les hypothèses et approximations suivantes ont été faites :

- la distribution du produit est considérée comme homogène et totale sur la peau de l'animal,
- La surface cutanée d'un chat de 5kg est estimée à 270cm² (Hill, Scott, 2004)
- Le volume moyen d'une pipette pour chat est de 1mL
- Les concentrations sont celles des produits biocides du commerce recensés dans cette thèse

Dose efficace	Dose estimée après distribution totale et homogène	Concentrations médianes de la substance active dans les biocides répulsifs du commerce
Géraniol		
- ED ₅₀ = 1,1.10 ⁻⁴ mg/cm ² <i>An. gambiae</i> (Omolo et al., 2014)	0,028 mg/cm ²	7,5 mg/mL
- ED ₇₅ = 0,158mg/cm ² <i>I. ricinus</i> (Kröber 2013)	[0,009 – 0,2 mg/cm ²]	[2,4 mg/mL – 54 mg/mL]
Lavandin		
- ED ₇₅ = 1,5mg/cm ² <i>I. ricinus</i> (Kröber 2013)	0,06 mg/cm ²	15mg/mL
- ED ₉₅ = 1,1.10 ⁻³ mg/cm ² <i>Ae. Albopictus</i> (Bedini et al., 2018)	[0,0019 - 0,1 mg/cm ²]	[0,5 mg/mL-30 mg/mL]
Extrait de margousier		
- ED ₇₅ >1mg/cm ² <i>I. ricinus</i> (Kröber 2013)	0,14 mg/cm ²	37 mg/mL
	[0,008 - 0,28 mg/cm ²]	[2,25 mg/mL-80 mg/mL]

Tabl. 12 : Dose efficace contre les tiques et moustiques de diverses substances actives végétales comparée à la dose médiane estimée après application d'une pipette antiparasitaire à base de plantes du commerce.

Sous réserve de l'exactitude des hypothèses admises pour obtenir ces résultats, on peut dire que la quantité de principes actifs présents dans les pipettes pour chat est théoriquement suffisante pour provoquer un effet répulsif contre les moustiques. Ce n'est pas le cas pour les tiques contre lesquels il faudrait des concentrations plus de dix fois supérieures à celles présentes dans ces produits pour dépasser les doses efficaces de références. Une critique importante sur cette comparaison est que les produits biocides contiennent pour la plupart plusieurs substances actives et la combinaison de plusieurs substances pourrait tout à fait produire des effets répulsifs. Pour les produits utilisant une seule substance active, bien qu'ils soient en général plus concentrés que ceux en utilisant plusieurs, ils n'atteignent pas non plus la dose efficace contre *Ixodes ricinus* (cf. valeurs extrêmes des intervalles du tableau).

1.4 Interaction entre les substances

Nous avons vu que les antiparasitaires externes à base de plantes du commerce, contiennent le plus souvent plusieurs substances actives. Or, les études d'efficacité s'intéressent quasi systématiquement à une substance unique et ne peuvent donc pas prendre en compte les possibles interactions qui peuvent exister dans les biocides du commerce. On sait que par exemple des mélanges d'huiles essentielles peuvent présenter une synergie contre les arthropodes piqueurs (Yang et al., 2005 ; Talbert, Wall, 2012). De plus, il faut prendre en considération la présence des nombreux excipients qui peuvent aussi modifier l'activité des substances actives dans le produit fini. En effet, nous venons de voir que certains composés ajoutés dans le produit final sont capables de modifier la durée d'action ou la diffusion des substances actives. En plus de cela, certains sont capables modifier l'activité répulsive des substances notamment en augmentant leur toxicité (Ellse, Wall, 2014). Par exemple, *N-Octyl bicycloheptene dicarboximide* (MGK 264) ou le Butoxyle de pipéronyle sont connus pour être des potentialisateurs de l'effet des pyréthrine sur les arthropodes (Page, 2008). Il a été montré que le MGK 264 agissait comme un potentialisateur du linalol permettant de doubler sa toxicité contre les puces *Ctenocephalides felis* (Hink 1988).

Cependant, ce qui est vrai pour les phénomènes de synergies et potentialisation l'est aussi pour des diminutions d'activité ou des antagonismes. Pour appuyer ce propos, on peut citer une étude de 2016, qui a montré pour une solution d'huile essentielle de lavande

concentrée à 5% une forte diminution de son activité insecticide (40 % de baisse) une fois la solution additionnée de 10% d'huile de noix de coco (Sands et al., 2016).

1.5 Conclusion sur l'efficacité des produits biocides répulsifs à base de plantes pour animaux de compagnie

En l'état, les études sur l'efficacité intrinsèque des substances actives végétales, bien qu'elles représentent une base de réflexion solide pour l'élaboration de produits répulsifs, ne nous permettent pas de conclure sur l'efficacité des antiparasitaires externes à base de plantes ayant recours à ces substances en raison des nombreuses limites évoquées ci-dessus. Seule la réalisation d'études cliniques évaluant le produit dans son ensemble et dans des conditions proches du terrain permettrait de valider l'efficacité de ces produits, mais aucune étude de ce type n'a pu être trouvée dans la littérature concernant les antiparasitaires externes à base de plantes destinés aux animaux de compagnie. Néanmoins, les fabricants de biocides répulsifs revendiquent fréquemment la réalisation de tests démontrant l'efficacité de leurs produits. Outre le fait que les résultats de ces études soient rarement rendus publics, ces expériences se déroulent essentiellement *in vitro* et sur de courtes durées, et donc ne permettent pas non plus d'affirmer que ces produits offrent une protection efficace contre les parasites. Le protocole détaillé d'une expérience commandée par un fabricant sur l'un de ses produits (pipette à l'extrait de margousier) contre les puces et les tiques est présenté dans l'annexe n°4.

2. Discussion autour de la frontière entre médicaments antiparasitaires vétérinaire et biocides antiparasitaires répulsifs pour animaux de compagnie

Comme nous l'avons déjà vu, tous les antiparasitaires répulsifs à base de plantes commercialisés en France le sont en tant que produits biocides TP19. A ce titre, ils bénéficient de procédures d'autorisations de mise sur le marché moins contraignantes, plus rapides et moins coûteuses par rapport aux médicaments vétérinaires classiques. Toutefois, n'étant pas des médicaments, ils ne doivent pas revendiquer, même implicitement, une quelconque action curative, au risque d'entrer dans la définition du médicament par fonction ou par présentation telle qu'énoncée dans l'article L. 5111-1 du code de la santé publique. L'aspect implicite est parfois délicat à juger et certains produits peuvent être, intentionnellement ou non, à limite du médicament ainsi défini. C'est ce dernier type de produits qui est parfois qualifié de « produit frontière » (ANMV, 2013).

Dans le cas des biocides répulsifs TP19 pour animaux de compagnie, l'essentiel des confusions qui pourraient exister concernent la présentation et la forme de ces produits qui ne doivent pas, même implicitement, suggérer une action létale sur le parasite ou bien laisser penser que ce sont des médicaments antiparasitaires vétérinaires.

Attention cependant, les éléments que nous allons mettre en exergue dans la partie ci-dessous ne suffisent pas à eux seuls pour qualifier ces produits de médicaments par présentation implicite. En effet, il s'agit d'une notion largement sujette aux interprétations, et les cas de jurisprudences mettent en avant l'évaluation au cas par cas. Aucun critère unique n'est capable de classer le produit comme médicament, et c'est sur l'ensemble d'un faisceau d'éléments que se basent les tribunaux pour rendre leur jugement. A ce propos, voici ce que précise l'ANMV dans une note relative au statut juridique des produits frontières :

« La forme extérieure donnée à un produit ne saurait, bien qu'elle constitue un indice sérieux de l'intention du vendeur ou du fabricant de la commercialiser en tant que médicament, constituer un indice exclusif et déterminant » (ANMV, 2013)

2.1 Présentation explicite des antiparasitaires répulsifs à base de plantes

Aucun des biocides recensés dans cette thèse (Partie 2) n'est présenté explicitement par ses fabricants comme ayant une activité insecticide. Il n'est jamais non plus fait mention d'une protection contre la transmission de maladies vectorielles par les ectoparasites.

2.2 Présentation implicite des antiparasitaires répulsifs à base de plantes

Il s'agit de la présentation ou de la forme extérieure du produit susceptible d'induire en erreur un consommateur moyennement avisé. Cette notion de présentation implicite est reconnue par la jurisprudence française et européenne :

« La Cour de Justice des Communautés Européennes a précisé qu'il fallait tenir compte de l'attitude du consommateur moyennement avisé auquel la forme donnée à un produit pourrait inspirer une confiance particulière, du type de celle qu'inspirent normalement les médicaments compte tenu des garanties qui entourent leur fabrication comme leur commercialisation [...] La forme doit s'entendre non seulement de celle du produit lui-même (tablettes, pilules ou cachets, injectables) mais aussi du conditionnement du produit. »

D'après un rapport de la cour de cassation de 2011 (ANMV, 2013).

En ce qui concerne les produits biocides répulsifs à base de plantes, plusieurs aspects de leur présentation ou de leur conditionnement peuvent entretenir implicitement la confusion entre antiparasitaires vétérinaires et répulsifs du point de vue du consommateur.

2.2.1 Effet uniquement répulsif non clairement évoqué

Tous les répulsifs recensés font mention sur leur emballage qu'il s'agit d'un biocide répulsif TP19. Bien que beaucoup de fabricants l'indiquent de façon facilement repérable par l'acheteur avec des mentions telles que « *insectifuge* » ou « *antiparasitaire répulsif* » certains ne le mettent pas clairement en évidence. Une étude attentive de l'étiquetage au dos du produit est alors nécessaire de la part du consommateur pour voir qu'il s'agit d'un répulsif.

Voici à titre d'illustration (Figure 20), l'étiquetage de la face avant de deux produits antiparasitaires répulsifs à base de plantes couramment vendus en animalerie. Sur ces images issues directement du site fabricant, on peut voir qu'il n'est fait aucune mention à l'effet uniquement répulsif de ces produits sur leur face avant. De plus, le terme « antiparasitaire » associé aux symboles d'arthropodes barrés ou des mentions « *anti-puces* » est susceptible d'induire en erreur un consommateur moyennement visé sur la nature de ces produits.



Comme nous venons de l'évoquer, la présence de logos représentant des parasites barrés, peut aussi participer à une certaine confusion chez le consommateur. Parmi les produits recensés, moins de 30% présentent ce type d'illustrations.

2.2.2 Indications pouvant laisser penser à un effet insecticide

Les fabricants détaillent parfois le mode d'action des substances actives utilisées afin de revendiquer l'efficacité de leurs produits. Certains évoquent clairement un effet répulsif comme par exemple :

« Cette substance agit en saturant les chémorécepteurs des insectes et des acariens empêchant ces derniers d'avoir un comportement alimentaire normal ».

Alors que d'autres évoquent des mécanismes d'action pouvant laisser penser à une action insecticide :

« Déshydrate la chitine et bloque les voies respiratoires des insectes nuisibles, déshydrate les œufs et les larves »

2.1.3 Forme galénique, indications de traitement et posologie

De par leur forme, notamment les pipettes et les colliers, les biocides répulsifs à base de plantes peuvent aux yeux du consommateur rappeler les médicaments antiparasitaires. Ils présentent en outre des modes d'application et des durées d'actions similaires. On peut d'ailleurs trouver sur certaines notices de biocides répulsifs la mention « *Posologie* » pour décrire le mode d'administration. Notons cependant que la majorité des fabricants utilisent les termes « *mode d'emploi* » ou « *conseils d'utilisation* ».

Concernant les modes d'emplois dans la notice de certains produits, les indications données aux consommateurs peuvent parfois laisser penser à un effet curatif plutôt que préventif :

« *En cas de forte poussée parasitaire, il peut être nécessaire de renouveler l'application* »

« *S'utilise en prévention ou après infestation* »

« *A renouveler en cas de réinfestation par les parasites* »

« *Aide à contrôler les infestations de puces, poux et tiques adultes en quelques minutes* »

« *Fait fuir les parasites déjà présents* »

De nombreux fabricants informent cependant clairement le consommateur quant à la visée uniquement préventive de leurs produits, que ce soit sur l'emballage ou la notice. Par exemple, on peut lire sur la plateforme en ligne du laboratoire Francodex la note d'information suivante : « *Les insectifuges sont des produits qui repoussent les parasites mais ne les tuent pas. Ils peuvent être utilisés seuls ou en complément, mais ne peuvent en aucun cas remplacer les médicaments antiparasitaires, seuls produits permettant le traitement des infestations parasitaires. Par conséquent, en cas de forte pression parasitaire, ou si la présence de parasites persiste, il est fortement recommandé d'utiliser des produits antiparasitaires externes, qui sont des médicaments vétérinaires* ».

2.1.4 Logos, marques ou mentions à connotations vétérinaires ou pharmaceutiques

De nombreux antiparasitaires à base de plantes utilisent des termes à connotation vétérinaire ou pharmaceutique, à commencer par les marques de ces produits : « Biovétol® », « Vitalvéto® », « Vétocanis® » « GreennVet® » « Vétopure® » etc. Les mentions concernant des tests en laboratoire sont aussi courantes. On peut par exemple trouver : « *Elaboré sous*

contrôle vétérinaire » « Testé sous contrôle vétérinaire » ou encore « approuvé par nos vétérinaires ».

Dans une note du 25 septembre 2013 sur le statut juridique du médicament vétérinaire au regard des produits à base de plantes, l'ANMV dit ceci à propos de ces mentions :

« Les tribunaux français recherchent les indices qui pourraient être pris en compte pour conclure à une présentation implicite comme médicament confortant dans l'esprit du public la revendication de propriétés curatives :

- les logos, marques ou mentions à connotation pharmaceutique ou vétérinaire (caducée),*
- la mention « conçus et fabriqués sous contrôle pharmaceutique »,*
- l'allusion à des recherches de laboratoires pharmaceutiques ou des méthodes ou de substances mises au point par des médecins ou dans notre cas des vétérinaires,*
- pour le médicament vétérinaire, par analogie, la mention du conseil de ce professionnel ou la présence de logos ou symboles utilisés pour l'identification des cabinets vétérinaires. » (ANMV, 2013)*

Ces marques et mentions à connotations pharmaceutiques ou vétérinaires ne constituent cependant pas en elles-mêmes des infractions, mais peuvent avec un ensemble d'autres facteurs laisser penser à implicitement au consommateur qu'il s'agit de médicaments antiparasitaires vétérinaires.

2.2 Mentions litigieuses relatives à la réglementation sur l'étiquetage et la publicité des biocides

Outre leur présentation qui ne doit pas porter à confusion avec les médicaments vétérinaires, les produits biocides doivent respecter la réglementation qui leur est propre en termes d'étiquetage et de publicité. Cette réglementation vise avant tout à assurer la protection des personnes et de l'environnement en informant le consommateur de façon lisible et compréhensible des dangers et risques liés à l'utilisation de ces produits. Pour cela, le règlement UE n° 1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances chimiques et le règlement UE n°528/2012 relatif à la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides, définissent les mentions devant figurer obligatoirement sur l'étiquetage des biocides et celles interdites d'y figurer.

En France, des contrôles réguliers sont réalisés par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). Ceux-ci relèvent régulièrement des anomalies aussi bien chez les fabricants que chez les distributeurs. Ces enquêtes portent surtout sur les produits destinés au grand public tels que les désinfectants, produits de protection du bois, les insecticides et les répulsifs. Les infractions constatées concernent essentiellement les règles de publicités et d'étiquetage comme l'absence d'information sur les dangers, la présence d'allégation interdites ou susceptibles de tromper les consommateurs sont les plus fréquentes. Dans de rares cas, la présence de substances actives non autorisées a aussi été constatée. Le plan de contrôle annuel de la mise sur le marché des produits biocides de 2016 a par exemple relevé un taux d'anomalie de 33% sur 133 produits analysés et 776 établissements contrôlés (DGCCRF, 2016).

2.2.1 Mentions d'étiquetage ou publicitaires non autorisées pour les produits biocides

Certaines allégations qui seraient susceptibles de tromper le consommateur quant à la toxicité du produit ou sa nature sont interdites. Selon l'article 69 du règlement UE 528/2012 :

*« Les titulaires d'autorisation veillent à ce que l'étiquetage n'induisse pas en erreur quant au risque que présente le produit pour la santé humaine, pour la santé animale ou pour l'environnement ou quant à son efficacité et, en tout état de cause, **ne comporte pas les mentions « produit biocide à faible risque », « non toxique », «ne nuit pas à la santé », «***

naturel », « respectueux de l'environnement », « respectueux des animaux », ou toute autre indication similaire. »

a) Mentions relatives à l'aspect « naturel » des biocides antiparasitaires

La mention « naturel » est interdite par la réglementation. Les fabricants ont recours à de nombreuses allégations pour revendiquer une origine naturelle ou végétale de leurs produits.

Utilisation de substances végétales	Origine naturelle des ingrédients
"à base d'extraits de plantes"	"Principe actif naturel"
"actifs d'origines végétale"	"Formule naturelle"
"100% d'origine végétale"	"100% des ingrédients d'origine naturelle"
...	"Extraits naturels de plantes"
Caractère "naturel" du produit (mentions prohibées)	Non utilisation de substances de synthèse
"Répulsif naturel"	"Produits sans insecticide chimique"
"Insectifuge naturel"	"Sans pesticides chimiques de synthèse"
"Antiparasitaire naturel"	

Tableau 13 : Exemples de mentions (autorisées ou non) relevées sur les emballages d'antiparasitaires répulsifs à base de plantes vendus en France.

La quasi-totalité des antiparasitaires à base de plantes pour animaux de compagnies recensés dans la partie 3 de cette thèse, font référence à l'utilisation de substances actives végétales. Parmi ces produits, près des deux tiers font en plus référence à l'origine naturelle de leurs ingrédients. Ces mentions sont tolérées. Enfin quelques rares produits revendiquent être des produits naturels, malgré l'interdiction de ce type de mentions selon le règlement UE 528/2012. Ces mentions sont susceptibles de tromper le consommateur qui associe souvent origine naturelle et absence de danger. Néanmoins, le danger présenté par une substance d'origine naturelle n'est pas, par principe, moindre que celui présenté par une substance d'origine synthétique, c'est pourquoi ce type d'allégations n'est pas autorisé.

Figure 21 : Exemple d'un produit biocide répulsif commercialisé en France affichant la mention « Insectifuge naturel ».

(Image : Laboratoire Clément Thékan)



b) Mentions relatives à l'absence de toxicité pour des produits à base de plantes

De nombreux fabricants revendiquent une absence de toxicité du fait d'une composition exclusivement végétale de leurs produits. On peut ainsi fréquemment lire des mentions telles que « *Prouvé sûre et efficace* » « *Traitement sans danger pour votre animal, votre environnement et vous-même* » « *Respecte l'environnement* » « *non toxique* » ou « *Une action efficace et sans danger* » malgré l'interdiction des allégations de ce type pour les biocides.

2.2.2 Affichage des dangers

L'affichage des dangers tels que décrit par le règlement CLP est bien respecté dans l'ensemble. La mention obligatoire toute publicité sur les biocides « *Utilisez les produits biocides avec précaution. Avant toute utilisation, lisez l'étiquette et les informations concernant le produit.* » n'est cependant pas toujours affichée (article 72 du règlement 528/2012).

2.3 Conclusion produits frontière et mentions litigieuses

La quasi-totalité des antiparasitaires externes à base de plantes pour animaux de compagnie appartenant à la catégorie des biocides TP19 commercialisés en France ne revendiquent aucune action létale sur les parasites. Ils peuvent néanmoins pour être source

de confusion avec les médicaments antiparasitaires vétérinaire aux yeux d'un consommateurs non averti, à cause de leur forme ou présentation. Il est cependant important de souligner le nombre croissant de fabricants réalisant des efforts afin que leurs produits ne soient pas confondus avec des médicaments antiparasitaires. On trouve par contre de très nombreuses allégations commerciales non autorisées ventant la non dangerosité de ces produits en raison de leur origine naturelle.

3. Circuits de distributions et rôle du conseil des vétérinaires

3.1 Rôle des distributeurs dans l'information du public sur les propriétés des biocides répulsifs à base de plantes

Le rôle des distributeurs est important dans l'image que se fait le consommateur des produits antiparasitaires répulsifs à base de plante et de l'utilisation qu'il en fait. Cependant, contrairement aux laboratoires qui font évoluer la forme et la présentation de leurs produits, de nombreux distributeurs continuent entretenir la confusion entre biocides répulsifs antiparasitaires vétérinaires et ont tendance à moins respecter la réglementation. On peut en effet trouver plusieurs distributeurs qui revendiquent de manière explicite des propriétés curatives pour les biocides répulsifs destinés aux animaux de compagnie qu'ils commercialisent. Le consommateur peut donc parfois lire les mentions suivantes concernant ces produits « *Neutralise les puces et les tiques* » « *élimine les parasites* » « *exercent une action insecticide* » « *Ce **médicament** débarrasse votre animal des [parasites]* » « *excellentes propriétés de larvicides et ovicides* » « *mode d'action neurotoxique* » etc.

Les distributeurs sont aussi plus nombreux que les fabricants à utiliser dans les descriptifs produits des mentions interdites pouvant tromper le consommateur quant au risque que présentent ces produits pour la santé humaine, animale ou de l'environnement. L'affichage des dangers et des avertissements quant à l'utilisation des biocides n'est souvent pas complet.

Ce genre d'allégation est fréquent surtout dans le cadre de la vente à distance de ces produits, elles concernent aussi bien des sites de vente peu sérieux que des grandes enseignes reconnues. Exemple, issu du catalogue en ligne des jardinerie Truffaut :

« *L'éco spray est une méthode naturelle, efficace et rapide pour débarrasser votre chat de ses tiques et de ses puces. Ayez la gâchette facile, sans danger !* »

Ajouté à cela, dans les circuits de distributions tels que les jardineries, animaleries et grandes surfaces les biocides répulsifs sont souvent vendus aux côtés des médicaments antiparasitaires externes dérogatoires sans séparation nette entre ces produits. La confusion est alors d'autant plus facile pour les propriétaires peu informés.

3.2 Un circuit de distribution qui exclut les vétérinaires

Dans un contexte où le marché des animaux de compagnie hors circuit vétérinaire et pharmacies est en progression et où vente à distance connaît un essor important (Les Echos, 2017), les antiparasitaires externes répulsifs à base de plantes sont quasi uniquement commercialisés par les jardineries, animaleries, grandes surfaces et sites internet, et échappent aux vétérinaires.

Tous comme pour les antiparasitaires externes dérogatoires mis en vente libre, le fait que le schéma de distribution des produits biocides court-circuite les vétérinaires est discutable. Le vétérinaire représente un interlocuteur privilégié en matière de prévention en santé animale et de par sa formation, il est habilité à délivrer des conseils d'utilisations lors de la vente d'antiparasitaires afin d'assurer un usage précautionneux et raisonné. Mais son rôle s'étend aussi à la protection la santé publique, et notamment dans le cadre de la lutte antiparasitaire, puisque comme nous l'avons vu dans la première partie de cette thèse, de nombreux ectoparasites sont responsables de la transmission maladies vectorielles dont certaines sont des zoonoses.

3.3 En tant que vétérinaire, que conseiller aux propriétaires désireux d'utiliser ces produits ?

En l'absence d'études cliniques sur le sujet, il est comme nous l'avons vu, difficile de statuer sur l'efficacité de ces traitements. Nous pouvons cependant informer le propriétaire de la nature de ces produits, en particulier de leur statut différent de celui des médicaments antiparasitaires. Il convient d'insister sur l'action uniquement répulsive des biocides antiparasitaires, qui ne peuvent être utilisés qu'en prévention des infestations, et que compte tenu des données scientifiques actuelles, ils ne sauraient représenter une protection durable et efficace capable de se substituer aux médicaments antiparasitaires vétérinaires. En particulier en ce qui concerne la lutte contre les maladies vectorielles, seuls les antiparasitaires externes vétérinaires sont validés scientifiquement pour lutter efficacement contre la

transmission de ces agents pathogènes. Il est donc important d'expliquer qu'en cas de souhait d'utilisation de ces produits, ils doivent être combinés avec des antiparasitaires classiques.

Étant donné les *a priori* qui peuvent exister autour de la sécurité des produits dits d'origine naturelle, il peut être nécessaire d'expliquer que l'utilisation de ces produits n'est pas sans risque. La toxicité de certaines substances actives entrant dans leur composition n'est pas toujours bien connue et pour cette raison leur usage doit toujours être fait avec précautions. Il conviendrait notamment de déconseiller l'usage de spécialités contenant du pyrèthre chez le chat et ainsi que l'usage de ces produits en général sur les très jeunes animaux, en raison des déficiences physiologiques à métaboliser certains composés chimiques présents dans ces produits que présentent ces deux catégories (Genovese et al., 2012).

Du moment qu'ils ne se substituent pas aux médicaments vétérinaires, on peut imaginer intégrer ces produits dans la lutte antiparasitaires en les utilisant pour de courts épisodes où la pression parasitaire est plus élevée (ex : avant une sortie en forêt où tiques prolifèrent, au crépuscule dans les zones où la leishmaniose est présente etc.)

Conclusion

La phytothérapie est une pratique traditionnelle largement rependue à travers le monde qui désigne l'utilisation de plantes ou d'extraits de plantes pour prévenir ou traiter diverses affections. Elle fut pendant longtemps l'unique moyen de lutte contre les parasites, mais est tombée en désuétude suite à l'apparitions de la chimie organique de synthèse. Cependant, sous l'impulsions de nouvelles préoccupations sociétales elle connaît une forte croissance dans nos pays occidentaux ces vingt dernières années et la médecine vétérinaire n'échappe pas à cette tendance.

La lutte contre les ectoparasites revêt une importance médicale et économique majeure en médecine vétérinaire, et joue aussi un rôle de santé publique en luttant contre la transmission de maladies vectorielles zoonotiques. Le contrôle des ectoparasites repose classiquement sur la mise en place de mesures hygiéniques et sur l'utilisation de médicaments antiparasitaires vétérinaires. Mais depuis quelques années, des produits antiparasitaires à base de plantes n'appartenant pas à la catégorie du médicament vétérinaire sont disponibles en vente libre en jardineries, animaleries et grandes surfaces. Ces produits sont commercialisés en tant que biocides TP19 répulsifs et bénéficient d'une procédure de mise sur le marché moins contraignantes que celle des médicaments antiparasitaires vétérinaires. En contrepartie, ils ne peuvent se targuer d'actions létales sur les parasites et ne peuvent s'utiliser qu'en prévention des infestations.

Concernant fiabilité de la protection antiparasitaire procurée par ces produits, il n'existe actuellement aucune étude testant l'efficacité et la durée d'action de ces biocides à base de plantes sur les animaux de compagnie. Cependant, il existe de nombreuses études sur l'efficacité les principaux actifs végétaux contenus dans ces produits, à savoir l'huile essentielle de lavandin, l'extrait de graines de margousier, le géraniole et l'extrait de pyrèthre. Elles montrent que ces substances possèdent une activité intrinsèque répulsive voire insecticide/acaricide sur de nombreux arthropodes y compris des ectoparasites d'intérêt vétérinaire, mais elles montrent également que ce sont des composés peu stables, à faible durée d'action et nécessitant de fortes concentrations pour être efficaces.

Bien qu'il soit difficile de présumer de l'efficacité d'un produit sur la simple évaluation de l'activité intrinsèque de ces composés actifs, la faible activité rémanente des substances actives utilisées peut être un frein à leur utilisation.

Parce que la protection procurée par ces produits n'est pas connue, il semble actuellement difficile d'intégrer l'utilisation des antiparasitaires externes à base de plantes dans le cadre de la lutte antiparasitaire et la substitution de médicaments antiparasitaires par des biocides répulsifs n'est pas souhaitable, d'autant plus si on considère l'importance de la prévention contre les maladies vectorielles. Pourtant l'utilisation de biocides en lieu et place des médicaments antiparasitaires est favorisé par le fait qu'à de nombreux égards, certains de ces produits sont susceptibles d'apparaître implicitement aux yeux d'un consommateur moyennement averti comme des antiparasitaires vétérinaires. Dans ce contexte, les vétérinaires ont un rôle à jouer afin d'informer les propriétaires d'animaux des différences existant entre ces biocides répulsifs et les antiparasitaires vétérinaires. Enfin, bien que les données bibliographiques montrent une faible toxicité aiguë chez les mammifères pour les substances actives végétales utilisées dans les biocides antiparasitaires, des cas d'intoxication sont parfois rapportés pour quelques-unes de ces substances, notamment dans l'espèce féline qui semble plus sensible. Il convient donc de recommander une utilisation précautionneuse de ces produits malgré l'image « naturelle » et sans danger que ces produits sont susceptibles de renvoyer.

Bibliographie

ABDEL-GHAFFAR, Fathy, AL-QURASHY, Saleh, SOBHY, Hassan et SEMMLER, Margit, 2008. Neem seed extract shampoo, Wash Away Louse, an effective plant agent against *Sarcoptes scabiei* mites infesting dogs in Egypt. In : *Parasitology Research*. décembre 2008. Vol. 104, n° 1, p. 145-148.

ABDEL-GHAFFAR, Fathy, SOBHY, Hassan M., AL-QURASHY, Saleh et SEMMLER, Margit, 2008. Field study on the efficacy of an extract of neem seed (Mite -Stop) against the red mite *Dermanyssus gallinae* naturally infecting poultry in Egypt. In : *Parasitology Research*. août 2008. Vol. 103, n° 3, p. 481-485.

ABDEL-SHAIFY, S. et ZAYED, A. A., 2002. In vitro acaricidal effect of plant extract of neem seed oil (*Azadirachta indica*) on egg, immature, and adult stages of *Hyalomma anatolicum excavatum* (Ixodoidea: Ixodidae). In : *Veterinary Parasitology*. 30 mai 2002. Vol. 106, n° 1, p. 89-96.

ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE, 2017. Métabolite. In : *Le Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie* [en ligne]. 15 février 2017. [Consulté le 14 décembre 2019]. Disponible à l'adresse : <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/M%C3%A9tabolite>.

ADENUBI, Olubukola Tolulope, MCGAW, Lyndy Joy, ELOFF, Jacobus Nicolaas et NAIDOO, Vinny, 2018. In vitro bioassays used in evaluating plant extracts for tick repellent and acaricidal properties: A critical review. In : *Veterinary Parasitology*. 30 avril 2018. Vol. 254, p. 160-171.

AL-QURASHY, Saleh, ABDEL-GHAFFAR, Fathy, AL-RASHEID, Khaled A. S., MEHLHORN, Julia et MEHLHORN, Heinz, 2012. Observations on effects of a neem seed extract (MiteStop®) on biting lice (mallophages) and bloodsucking insects parasitizing horses. In : *Parasitology Research*. janvier 2012. Vol. 110, n° 1, p. 335-339.

AMER, Abdelkrim et MEHLHORN, Heinz, 2006. Repellency effect of forty-one essential oils against *Aedes*, *Anopheles*, and *Culex* mosquitoes. In : *Parasitology Research*. septembre 2006. Vol. 99, n° 4, p. 478-490.

ANMV, 2013. *Note sur le statut juridique du médicament vétérinaire au regard des produits à base de plantes*. S.I. Agence nationale du médicament vétérinaire.

ANMV, 2019. *Statut juridique des produits frontières : Relèvent-ils de la réglementation du médicament vétérinaire ?* S.I. Agence Nationale du Médicament Vétérinaire.

ANSES, 2016. *Évaluation des demandes d'autorisation de mise sur le marché de médicaments vétérinaires à base de plantes*. Maison-Alfort. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation et de l'environnement.

ANSES, 2018. *Note d'appui scientifique et technique de l'ANSES, relative à l'efficacité des biocides répulsifs contre les tiques et aux modalités de leur utilisation*. Appui Scientifique et Technique de l'Anses Saisine n° 2018-SA-0105. Maison-Alfort.

ANSES, 2019. Substances approuvées. In : [en ligne]. 10 mai 2019. [Consulté le 3 juillet 2019]. Disponible à l'adresse : https://www.helpdesk-biocides.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=72%3Asubstances-approuvees&catid=35%3Aeurope&Itemid=110&lang=fr.

ANURADHA, A. et ANNADURAI, R., 2008. Biochemical and molecular evidence of azadirachtin binding to insect actins. In : *Current Science*. 10 décembre 2008. Vol. 95.

ARORA, Rajesh, MALHOTRA, Poonam, CHAWLA, Raman, GUPTA, Damodar, SHARMA, Rakesh et BALIGA, Shrinath, 2010. Indian Herbal Medicine for Cancer Therapy and Prevention. In : *Bioactive Foods and Extracts*. S.l. : s.n. p. 519-543.

ATTRI, B. S. et PRASAD, R., 1980. Neem oil extractive - an effective mosquito larvicide. In : *Indian Journal of Entomology*. 1980. Vol. 42, n° 3, p. 371-374.

BARNARD, Donald R. et XUE, Rui-De, 2004. Laboratory evaluation of mosquito repellents against *Aedes albopictus*, *Culex nigripalpus*, and *Ochlerotatus triseriatus* (Diptera: Culicidae). In : *Journal of Medical Entomology*. juillet 2004. Vol. 41, n° 4, p. 726-730.

BAR-ZEEV, M. et GOTHILF, S., 1973. Laboratory Evaluation of Tick Repellents. In : *Journal of Medical Entomology*. 31 janvier 1973. Vol. 10, n° 1, p. 71-74.

BEDINI, S., FLAMINI, G., ASCRIZZI, R., VENTURI, F., FERRONI, G., BADER, A., GIRARDI, J. et CONTI, B., 2018. Essential oils sensory quality and their bioactivity against the mosquito *Aedes albopictus*. In : *Scientific Reports*. 14 2018. Vol. 8, n° 1, p. 17857.

BELAIS, Maurice, 2019. Etude du marché des anti parasitaires. In : *Le petit journal de ma pharmacie* [en ligne]. février 2019. n° 1. Disponible à l'adresse : <http://lepetitjournaldemapharmacie.fr/wp-content/uploads/2019/02/2019-02-VETERINAIRE-.pdf>.

BENELLI, Giovanni et PAVELA, Roman, 2018. Repellence of essential oils and selected compounds against ticks-A systematic review. In : *Acta Tropica*. mars 2018. Vol. 179, p. 47-54.

BEUGNET, F, 2004. Antiparasitaires externes chez les carnivores domestiques. In : *EMC - Vétérinaire*. 1 août 2004. Vol. 1, n° 4, p. 138-153. DOI 10.1016/j.emcvet.2004.05.002.

BEUGNET, Frédéric et FRANC, Michel, 2012. Insecticide and acaricide molecules and/or combinations to prevent pet infestation by ectoparasites. In : *Trends in Parasitology*. juillet 2012. Vol. 28, n° 7, p. 267-279.

BIRKETT, Michael A., HASSANALI, Ahmed, HOGLUND, Solveig, PETTERSSON, Jan et PICKETT, John A., 2011. Repellent activity of catmint, *Nepeta cataria*, and iridoid nepetalactone isomers against Afro-tropical mosquitoes, ixodid ticks and red poultry mites. In : *Phytochemistry*. janvier 2011. Vol. 72, n° 1, p. 109-114.

BISCHOFF, K. et GUALE, F., 1998. Australian tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil poisoning in three purebred cats. In : *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of*

the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc. avril 1998. Vol. 10, n° 2, p. 208-210.

BISSINGER, B. W., SCHMIDT, J. P., OWENS, J. J., MITCHELL, S. M. et KENNEDY, M. K., 2014. Activity of the plant-based repellent, TT-4302 against the ticks *Amblyomma americanum*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis* and *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae). In : *Experimental and Applied Acarology*. 1 janvier 2014. Vol. 62, n° 1, p. 105-113.

BOSSARD, Robert L., DRYDEN, Michael W. et BROCE, Alberto B., 2002. Insecticide Susceptibilities of Cat Fleas (Siphonaptera: Pulicidae) from Several Regions of the United States. In : *Journal of Medical Entomology*. 1 septembre 2002. Vol. 39, n° 5, p. 742-746.

CALONI, Francesca, CORTINOVIS, Cristina, RIVOLTA, Marina et DAVANZO, Franca, 2016. Suspected poisoning of domestic animals by pesticides. In : *The Science of the Total Environment*. 1 janvier 2016. Vol. 539, p. 331-336.

CARRASCO, Alejandro, MARTINEZ-GUTIERREZ, Ramiro, TOMAS, Virginia et TUDELA, Jose, 2016. Lavandin (*Lavandula* × *intermedia* Emeric ex Loiseleur) essential oil from Spain: determination of aromatic profile by gas chromatography-mass spectrometry, antioxidant and lipoxygenase inhibitory bioactivities. In : *Natural Product Research*. 2016. Vol. 30, n° 10, p. 1123-1130.

CASIDA, J E, 1980. Pyrethrum flowers and pyrethroid insecticides. In : *Environmental Health Perspectives*. février 1980. Vol. 34, p. 189-202.

CASIDA, John, 1973. *Pyrethrum: The Natural Insecticide*. S.l. : Elsevier. ISBN 978-0-323-15490-1.

CHAUDHARY, Suman, KANWAR, Rupinder K., SEHGAL, Alka, CAHILL, David M., BARROW, Colin J., SEHGAL, Rakesh et KANWAR, Jagat R., 2017. Progress on *Azadirachta indica* Based Biopesticides in Replacing Synthetic Toxic Pesticides. In : *Frontiers in Plant Science* [en ligne]. 2017. Vol. 8. [Consulté le 11 septembre 2019]. Disponible à l'adresse : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2017.00610/full>.

CHEN, Mengli, DU, Yuzhe, ZHU, Guonian, TAKAMATSU, Genki, IHARA, Makoto, MATSUDA, Kazuhiko, ZHOROV, Boris S. et DONG, Ke, 2018. Action of six pyrethrins purified from the botanical insecticide pyrethrum on cockroach sodium channels expressed in *Xenopus* oocytes. In : *Pesticide Biochemistry and Physiology*. octobre 2018. Vol. 151, p. 82-89.

CHEN, W. et VILJOEN, A. M., 2010. Geraniol — A review of a commercially important fragrance material. In : *South African Journal of Botany*. 1 octobre 2010. Vol. 76, n° 4, p. 643-651.

CHOI, Won-Sik, PARK, Byeoung-Soo, KU, Sae-Kwang et LEE, Sung-Eun, 2002. Repellent activities of essential oils and monoterpenes against *Culex pipiens pallens*. In : *Journal of the American Mosquito Control Association*. décembre 2002. Vol. 18, n° 4, p. 348-351.

CROSIA, Jean-Louis, 2011. Marché mondial du médicament vétérinaire: analyse des tendances des dix dernières années et perspectives d'évolution. In : *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* [en ligne]. 2011. Disponible à l'adresse : <https://doi.org/10.4267/2042/48065>.

DEBASHRI, Mondal et MONDAL, Tamal, 2012. A Review on efficacy of Azadirachta indica A. Juss based biopesticides: An Indian perspective. In : *Research Journal of Recent Sciences* 2277-2502. 1 avril 2012. Vol. 1, p. 2277-2502.

DECLEMENTI, Camille, 2012. Chapter 104 - Prevention and treatment of poisoning. In : GUPTA, Ramesh C. (éd.), *Veterinary Toxicology (Second Edition)* [en ligne]. Boston : Academic Press. p. 1361-1379. [Consulté le 11 novembre 2019]. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012385926600096X>.

DEL FABBRO, Simone et NAZZI, Francesco, 2008. Repellent effect of sweet basil compounds on Ixodes ricinus ticks. In : *Experimental & Applied Acarology*. août 2008. Vol. 45, n° 3-4, p. 219-228.

DGCCRF, 2016. Mise sur le marché des produits biocides. In : *Portail de l'Economie, des Finances, de l'Action et des Comptes publics* [en ligne]. 2016. Disponible à l'adresse : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/mise-sur-marche-des-produits-biocides>.

DHIMAN, R. C. et SHARMA, V. P., 1994. Evaluation of neem oil as sandfly, Phlebotomus papatasi (Scopoli) repellent in an Oriental sore endemic area in Rajasthan. In : *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. septembre 1994. Vol. 25, n° 3, p. 608-610.

DJEBIR, Somia, KSOURI, Samir, TRIGUI, Mohamed, TOUNSI, Slim, BOUMAAZA, Awatif, HADEF, Youssef et BENAKHLA, Ahmed, 2019. Chemical Composition and Acaricidal Activity of the Essential Oils of Some Plant Species of Lamiaceae and Myrtaceae against the Vector of Tropical Bovine Theileriosis: Hyalomma scupense (syn. Hyalomma detritum). In : *BioMed Research International*. 2019. Vol. 2019, p. 7805467.

DMV, 2018. *Dictionnaire des médicaments vétérinaires et des produits de santé animale commercialisés en France*. 22ème édition. S.l. : Editions du Point Vétérinaire.

DU, Yong-Hua, JIA, Ren-Yong, YIN, Zhong-Qiong, PU, Zhong-Hui, CHEN, Jiao, YANG, Fan, ZHANG, Yu-Qun et LU, Yang, 2008. Acaricidal activity of extracts of neem (Azadirachta indica) oil against the larvae of the rabbit mite Sarcoptes scabiei var. cuniculi in vitro. In : *Veterinary Parasitology*. 20 octobre 2008. Vol. 157, n° 1-2, p. 144-148.

DUCHON, Stephane, BONNET, Julien, MARCOMBE, Sebastien, ZAIM, Morteza et CORBEL, Vincent, 2009. Pyrethrum: a mixture of natural pyrethrins has potential for malaria vector control. In : *Journal of Medical Entomology*. mai 2009. Vol. 46, n° 3, p. 516-522.

ECHA, 2017. *Evaluation of active substances - Assessment Report -Margosa extract, cold-pressed oil of azadirachta indica seeds without shells extracted with super-critical carbon dioxide - Product-type 19 -*. Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Germany. European Chemicals Agency.

ECHA, 2019a. Substance Information - Chrysanthemum cinerariaefolium, ext. In : *Agence européenne des produits chimiques*. 7 juillet 2019.

ECHA, 2019b. Substance Information - Lavender, *Lavandula hybrida*, ext. In : *Agence européenne des produits chimiques*. 9 octobre 2019.

EFSA, Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance geraniol, EFSA Journal. Novembre 2012

EKOR, Martins, 2014. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. In : *Frontiers in Pharmacology* [en ligne]. 10 janvier 2014. Vol. 4. [Consulté le 5 novembre 2019]. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3887317/>.

ELLSE, L., BURDEN, F. A. et WALL, R., 2013. Control of the chewing louse *Bovicola* (*Werneckiella*) *ocellatus* in donkeys, using essential oils. In : *Medical and Veterinary Entomology*. décembre 2013. Vol. 27, n° 4, p. 408-413.

ELLSE, L. et WALL, R., 2014. The use of essential oils in veterinary ectoparasite control: a review. In : *Medical and Veterinary Entomology*. septembre 2014. Vol. 28, n° 3, p. 233-243.

ENSLEY, Steve M., 2012. Chapter 47 - Pyrethrins and pyrethroids. In : GUPTA, Ramesh C. (éd.), *Veterinary Toxicology (Second Edition)* [en ligne]. Boston : Academic Press. p. 591-595. [Consulté le 30 octobre 2019]. ISBN 978-0-12-385926-6. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123859266000478>.

ESCCAP, 2011. *Guide de recommandations n°5 : La lutte vis-à-vis des agents pathogènes vectorisés chez le chien et le chat*. S.I. European Scientific Counsel Companion Animal Parasites. Traitement et prévention des parasitoses des carnivores domestiques RECOMMANDATIONS D'UN GROUPE D'EXPERTS EUROPÉENS.

FAKHARI, Ali Reza, SALEHI, Peyman, HEYDARI, Rouhollah, EBRAHIMI, Samad Nejad et HADDAD, Paul R., 2005. Hydrodistillation-headspace solvent microextraction, a new method for analysis of the essential oil components of *Lavandula angustifolia* Mill. In : *Journal of Chromatography. A*. 9 décembre 2005. Vol. 1098, n° 1-2, p. 14-18.

FERNANDES, Sara R., BARREIROS, Luisa, OLIVEIRA, Rita F., CRUZ, Agostinho, PRUDÊNCIO, Cristina, OLIVEIRA, Ana Isabel, PINHO, Cláudia, SANTOS, Nuno et MORGADO, Joaquim, 2019. Chemistry, bioactivities, extraction and analysis of azadirachtin: State-of-the-art. In : *Fitoterapia*. avril 2019. Vol. 134, p. 141-150.

GALLO, Monica, FORMATO, Andrea, IANNIELLO, Domenico, ANDOLFI, Anna, CONTE, Esterina, CIARAVOLO, Martina, VARCHETTA, Vincenzo et NAVIGLIO, Daniele, 2017. Supercritical fluid extraction of pyrethrins from pyrethrum flowers (*Chrysanthemum cinerariifolium*) compared to traditional maceration and cyclic pressurization extraction. In : *The Journal of Supercritical Fluids*. 1 janvier 2017. Vol. 119, p. 104-112.

GANDHI, M., LAL, R., SANKARANARAYANAN, A., BANERJEE, C. K. et SHARMA, P. L., 1988. Acute toxicity study of the oil from *Azadirachta indica* seed (neem oil). In : *Journal of Ethnopharmacology*. juin 1988. Vol. 23, n° 1, p. 39-51.

GENOVESE, Allison G., MCLEAN, Mary Kay et KHAN, Safdar A., 2012. Adverse reactions from essential oil-containing natural flea products exempted from Environmental Protection Agency regulations in dogs and cats. In : *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care (San Antonio, Tex.: 2001)*. août 2012. Vol. 22, n° 4, p. 470-475.

GEORGE, D. R., BIRON, J. M., JOLLY, G., DUVALLET, G. et SPARAGANO, O. a. E., 2009. Toxicity of geraniol solution in vitro to the poultry red mite, *Dermanyssus gallinae*. In : *Parasite (Paris, France)*. décembre 2009. Vol. 16, n° 4, p. 319-321.

GEORGE, D. R., SMITH, T. J., SHIEL, R. S., SPARAGANO, O. a. E. et GUY, J. H., 2009. Mode of action and variability in efficacy of plant essential oils showing toxicity against the poultry red mite, *Dermanyssus gallinae*. In : *Veterinary Parasitology*. 12 mai 2009. Vol. 161, n° 3-4, p. 276-282.

GEORGE, David R., FINN, Robert D., GRAHAM, Kirsty M. et SPARAGANO, Olivier AE, 2014. Present and future potential of plant-derived products to control arthropods of veterinary and medical significance. In : *Parasites & Vectors*. 15 janvier 2014. Vol. 7, n° 1, p. 28.

GILPIN, Sarah J., HUI, Xiaoying et MAIBACH, Howard I., 2009. Volatility of Fragrance Chemicals: Patch Testing Implications. In : *Dermatitis*. août 2009. Vol. 20, n° 4, p. 200.

GLADNEY, W. J., DAWKINS, C. C. et DRUMMOND, R. O., 1972. Insecticides tested for control of nymphal brown dog ticks by the « tea-bag » technique. In : *Journal of Economic Entomology*. février 1972. Vol. 65, n° 1, p. 174-176.

GOODE, Penelope, ELLSE, Lauren et WALL, Richard, 2018. Preventing tick attachment to dogs using essential oils. In : *Ticks and Tick-Borne Diseases*. 2018. Vol. 9, n° 4, p. 921-926.

GOVINDACHARI, T. R., NARASIMHAN, N. S., SURESH, G., PARTHO, P. D. et GOPALAKRISHNAN, G., 1996. Insect antifeedant and growth-regulating activities of Salannin and other c-seco limonoids from neem oil in relation to Azadirachtin. In : *Journal of Chemical Ecology*. août 1996. Vol. 22, n° 8, p. 1453-1461.

GUAGUÈRE, E. et BEUGNET, F., 2008. Parasitic Skin Conditions. In : *A Practical Guide to Canine Dermatology*. Guaguère, E., Prélaud, P. and Craig, M. Paris : s.n. p. 179-226.

GUERRINI, V. H. et KRITICOS, C. M., 1998. Effects of azadirachtin on *Ctenocephalides felis* in the dog and the cat. In : *Veterinary Parasitology*. 31 janvier 1998. Vol. 74, n° 2-4, p. 289-297.

HADAWAY, A. B., BARLOW, F., GROSE, J. E. H., TURNER, C. R. et FLOWER, L. S., 1970. Evaluation of compounds for insecticidal activity on adult mosquitos. In : *Bulletin of the World Health Organization*. 1970. Vol. 42, n° 3, p. 387-398.

HADIS, Mamuye, LULU, Mesfin, MEKONNEN, Yared et ASFAW, Teffera, 2003. Field trials on the repellent activity of four plant products against mainly *Mansonia* population in western Ethiopia. In : *Phytotherapy Research*. 2003. Vol. 17, n° 3, p. 202-205.

HAHN, Isabella, ZITTERL-EGLESEER, Karin et FRANZ, Chlodwig, 2005. Phytomedicine in dogs and cats: Web-based survey among veterinarians in Austria, Germany and Switzerland. In :

Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde - SCHWEIZ ARCH TIERHEILKD. 1 mars 2005. Vol. 147, p. 0135-0141.

HANSFORD, Kayleigh M., MEDLOCK, Jolyon M., ATKINSON, Barry et SANTOS-SILVA, Maria Margarida, 2016. Importation of a *Hyalomma lusitanicum* tick into the UK on a dog. In : *Veterinary Record*. 22 octobre 2016. Vol. 179, n° 16, p. 415-415.

HAO, Huiling, WEI, Jianrong, DAI, Jianqing et DU, Jiawei, 2008. Host-seeking and blood-feeding behavior of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) exposed to vapors of geraniol, citral, citronellal, eugenol, or anisaldehyde. In : *Journal of Medical Entomology*. mai 2008. Vol. 45, n° 3, p. 533-539.

HAYES, Wayland J., 1982. In : *Pesticides studied in man*. Baltimore : Williams & Wilkins. p. 76-78.

HILL, Richard C. et SCOTT, Karen C., 2004. Energy requirements and body surface area of cats and dogs. In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 septembre 2004. Vol. 225, n° 5, p. 689-694.

HINK, W. F., LIBERATI, T. A. et COLLART, M. G., 1988. Toxicity of linalool to life stages of the cat flea, *Ctenocephalides felis* (Siphonaptera: Pulicidae), and its efficacy in carpet and on animals. In : *Journal of Medical Entomology*. janvier 1988. Vol. 25, n° 1, p. 1-4.

HITMI, A., COUDRET, A. et BARTHOMEUF, C., 2000. The production of pyrethrins by plant cell and tissue cultures of *Chrysanthemum cinerariaefolium* and *Tagetes* species. In : *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2000. Vol. 35, n° 5, p. 317-337.

HOOSER, S. B., 1990. Toxicology of selected pesticides, drugs, and chemicals. D-limonene, linalool, and crude citrus oil extracts. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 1990. Vol. 20, n° 2, p. 383-385.

HWANG, Yih-Shen, WU, Kui-Hua, KUMAMOTO, Junji, AXELROD, Harold et MULLA, Mir S., 1985. Isolation and identification of mosquito repellents in *Artemisia vulgaris*. In : *Journal of Chemical Ecology*. 1 septembre 1985. Vol. 11, n° 9, p. 1297-1306.

ISMAN, Murray B., 2006. Botanical insecticides, deterrents, and repellents in modern agriculture and an increasingly regulated world. In : *Annual Review of Entomology*. 2006. Vol. 51, p. 45-66.

JAENSON, Thomas G. T., GARBOUI, Samira et PALSSON, Katinka, 2006. Repellency of oils of lemon eucalyptus, geranium, and lavender and the mosquito repellent MyggA natural to *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in the laboratory and field. In : *Journal of Medical Entomology*. juillet 2006. Vol. 43, n° 4, p. 731-736.

JARGOT, D., PILIÈRE, F. et ROBERT, S., 2017. *Géraniol - Fiche toxicologique n°315*. S.I. INRS. Base de données FICHES TOXICOLOGIQUES.

JIANU, Calin, POP, Georgeta, GRUIA, Alexandra et HORHAT, Florin, 2013. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of Essential Oils of Lavender (*Lavandula angustifolia*)

and Lavandin (*Lavandula x intermedia*) Grown in Western Romania. In : *International Journal of Agriculture and Biology*. 1 janvier 2013. Vol. 15, p. 772-776.

KARA, Nimet et BAYDAR, H., 2013. Influence of distillation time and fractions on essential oil content and composition of lavandin (*Lavandula x intermedia* Emeric ex Lois). In : . 1 décembre 2013. Vol. 14, p. 1128-1134.

KATERERE, David R. et LUSEBA, Dibungi, 2010. Chapter 6 - Inventory of Traditional Veterinary Botanicals from around the World. In : *Ethnoveterinary botanical medicine: herbal medicines for animal health*. Boca Raton : CRC press. p. 125-164.

KEBEDE, Yosef, GEBRE-MICHAEL, Teshome et BALKEW, Meshesha, 2010. Laboratory and field evaluation of neem (*Azadirachta indica* A. Juss) and Chinaberry (*Melia azedarach* L.) oils as repellents against *Phlebotomus orientalis* and *P. bergeroti* (Diptera: Psychodidae) in Ethiopia. In : *Acta Tropica*. février 2010. Vol. 113, n° 2, p. 145-150.

KHALLAAYOUNE, K., BIRON, J. M., CHAOUI, A. et DUVALLET, G., 2009. Efficacy of 1% geraniol (Fulltec) as a tick repellent. In : *Parasite (Paris, France)*. septembre 2009. Vol. 16, n° 3, p. 223-226.

KHAN, A. A., MAIBACH, H. I. et SKIDMORE, D. L., 1975. Addition of vanillin to mosquito repellents to increase protection time. In : *Mosquito News*. 1975. Vol. 35, n° 2, p. 223-225.

KHAN, Safdar A., MCLEAN, Mary Kay et SLATER, Margaret R., 2014. Concentrated tea tree oil toxicosis in dogs and cats: 443 cases (2002-2012). In : *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1 janvier 2014. Vol. 244, n° 1, p. 95-99.

KILONZO, B. S., 1991. Larvicidal effects of neem, *Azadirachta indica* on fleas in Tanzania. In : *International Journal of Tropical Insect Science*. décembre 1991. Vol. 12, n° 5-6, p. 699-702.

KIRIAMITI, Henry, CAMY, Séverine, GOURDON, Christophe et CONDORET, Jean-Stéphane, 2003. Supercritical carbon dioxide processing of pyrethrum oleoresin and pale. In : *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 12 février 2003. Vol. 51, n° 4, p. 880-884.

KRAUS, W., BOKEL, M., BRUHN, A., CRAMER, R., KLAIBER, I., KLENK, A., NAGL, G., PÖHNL, H., SADLO, H. et VOGLER, B., 1987. Structure determination by nmr of azadirachtin and related compounds from *azadirachta indica* a. Juss (*Meliaceae*). In : *Tetrahedron*. 1 janvier 1987. Vol. 43, n° 12, p. 2817-2830.

KRÖBER, T., BOURQUIN, M. et GUERIN, P. M., 2013. A standardised in vivo and in vitro test method for evaluating tick repellents. In : *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 1 octobre 2013. Vol. 107, n° 2, p. 160-168.

LANDAU, S. Y., PROVENZA, F. D., GARDNER, D. R., PFISTER, J. A., KNOPPEL, E. L., PETERSON, C., KABABYA, D., NEEDHAM, G. R. et VILLALBA, J. J., 2009. Neem-tree (*Azadirachta indica* Juss.) extract as a feed additive against the American dog tick (*Dermacentor variabilis*) in sheep (*Ovis aries*). In : *Veterinary Parasitology*. 12 novembre 2009. Vol. 165, n° 3-4, p. 311-317.

LANS, Cheryl, 2011. Validation of ethnoveterinary medicinal treatments. In : *Veterinary Parasitology*. 10 juin 2011. Vol. 178, n° 3-4, p. 389-390; author reply 391.

LAROUSSE, 2006. Phytothérapie, extrait de l'ouvrage « Larousse Médical ». In : *Encyclopédie en ligne Larousse* [en ligne]. 2006. Disponible à l'adresse : <https://www.larousse.fr/encyclopedia/medical/phytoth%C3%A9rapie/15365>.

LEFORESTIER, Eric, 2010. Dossier Marché : produits hygiène et soins. In : *Petmarket*. avril 2010. n° 225, p. 22-27, p. 22-27.

LEI, Yu, FU, Peng, JUN, Xie et CHENG, Peng, 2019. Pharmacological Properties of Geraniol - A Review. In : *Planta Medica*. janvier 2019. Vol. 85, n° 1, p. 48-55.

LES ECHOS, 2017. *Le marché de l'animal de compagnie - Bilan de l'année 2017* [en ligne]. S.l. Les Echos Etudes en partenariat avec Prom'animal. Disponible à l'adresse : <http://www.promojardin.com/wp-content/uploads/2018/05/PromoAnimal-synthese2017.pdf>.

LESAGE-MEESSEN, Laurence, BOU, Marine, SIGOILLOT, Jean-Claude, FAULDS, Craig B. et LOMASCOLO, Anne, 2015. Essential oils and distilled straws of lavender and lavandin: a review of current use and potential application in white biotechnology. In : *Applied Microbiology and Biotechnology*. avril 2015. Vol. 99, n° 8, p. 3375-3385.

LUCANTONI, L., GIUSTI, F., CRISTOFARO, M., PASQUALINI, L., ESPOSITO, F., LUPETTI, P. et HABLUTZEL, A., 2006. Effects of a neem extract on blood feeding, oviposition and oocyte ultrastructure in *Anopheles stephensi* Liston (Diptera: Culicidae). In : *Tissue & Cell*. décembre 2006. Vol. 38, n° 6, p. 361-371.

MAIA, Marta Ferreira et MOORE, Sarah J., 2011. Plant-based insect repellents: a review of their efficacy, development and testing. In : *Malaria Journal*. 15 mars 2011. Vol. 10 Suppl 1, p. S11.

MAILLAND, Vanessa, 2011. *Les intoxications majeures du chat d'après les données du C.N.T.I.V de Lyon 2008-2009*. Thèse d'exercice. S.l. : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

MAKOUNDU, P.B., CUISSANCE, Dominique, DUVALLET, Gérard et GUILLET, Pierre, 1995. Etude au laboratoire des effets d'un insecticide naturel extrait du neem (*Azadirachta indica* A. Juss) sur *Glossina fuscipes fuscipes* Newstead, 1910 (Diptera : Glossinidae). In : *Revue d'Elevage et de Médecine Vétérinaire des Pays Tropicaux*. 1995. n° 48, p. 339-345.

MALIK, Richard, WARD, Michael P., SEEVERS, Aine, FAWCETT, Anne, BELL, Erin, GOVENDIR, Merran et PAGE, Stephen, 2010. Permethrin spot-on intoxication of cats Literature review and survey of veterinary practitioners in Australia. In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. janvier 2010. Vol. 12, n° 1, p. 5-14.

MARTINEZ-VELAZQUEZ, Moises, CASTILLO-HERRERA, Gustavo Adolfo, ROSARIO-CRUZ, Rodrigo, FLORES-FERNANDEZ, Jose Miguel, LOPEZ-RAMIREZ, Julisa, HERNANDEZ-GUTIERREZ, Rodolfo et LUGO-CERVANTES, Eugenia del Carmen, 2011. Acaricidal effect and chemical composition of essential oils extracted from *Cuminum cyminum*, *Pimenta dioica* and *Ocimum*

basilicum against the cattle tick *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae). In : *Parasitology Research*. février 2011. Vol. 108, n° 2, p. 481-487.

MAURER, Veronika, PERLER, Erika et HECKENDORN, Felix, 2009. In vitro efficacies of oils, silicas and plant preparations against the poultry red mite *Dermanyssus gallinae*. In : *Experimental & Applied Acarology*. juin 2009. Vol. 48, n° 1-2, p. 31-41.

MEHLHORN, Heinz, WALLDORF, Volker, ABDEL-GHAFFAR, Fathy, AL-QURAISHY, Saleh, AL-RASHEID, Khaled A. S. et MEHLHORN, Julia, 2012. Biting and bloodsucking lice of dogs--treatment by means of a neem seed extract (MiteStop®, Wash Away Dog). In : *Parasitology Research*. février 2012. Vol. 110, n° 2, p. 769-773.

MISHRA, A. K., SINGH, N. et SHARMA, V. P., 1995. Use of neem oil as a mosquito repellent in tribal villages of mandla district, madhya pradesh. In : *Indian Journal of Malariology*. septembre 1995. Vol. 32, n° 3, p. 99-103.

MITCHELL, M. J., SMITH, S. L., JOHNSON, S. et MORGAN, E. D., 1997. Effects of the neem tree compounds azadirachtin, salannin, nimbin, and 6-desacetylnimbin on ecdysone 20-monooxygenase activity. In : *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*. 1997. Vol. 35, n° 1-2, p. 199-209.

MKOLO, M. N. et MAGANO, S. R., 2007. Repellent effects of the essential oil of *Lavendula angustifolia* against adults of *Hyalomma marginatum rufipes*. In : *Journal of the South African Veterinary Association*. septembre 2007. Vol. 78, n° 3, p. 149-152.

MORDUE, AJ et NISBET, Alasdair, 2000. Azadirachtin from the neem tree *Azadirachta indica*: Its action against insects. In : *An. Soc. Entomol. Bras.* 1 janvier 2000. Vol. 29, p. 615-632.

MORDUE (LUNTZ), A. Jennifer, NISBET, Alasdair J., NASIRUDDIN, Munira et WALKER, Elaine, 1996. Differential thresholds of azadirachtin for feeding deterrence and toxicity in locusts and an aphid. In : *Entomologia Experimentalis et Applicata*. 1996. Vol. 80, n° 1, p. 69-72.

MORDUE (LUNTZ), A. Jennifer, SIMMONDS, Monique S. J., LEY, Steven V., BLANEY, Walter M., MORDUE, William, NASIRUDDIN, Munira et NISBET, Alasdair J., 1998. Actions of azadirachtin, a plant allelochemical, against insects. In : *Pesticide Science*. 1998. Vol. 54, n° 3, p. 277-284.

MOREL, Jean-Michel, 2008. *Traité pratique de phytothérapie*. Paris : Grancher. ISBN 978-2-7339-1043-6.

MORGAN, E. David, 2009. Azadirachtin, a scientific gold mine. In : *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 15 juin 2009. Vol. 17, n° 12, p. 4096-4105.

MOSSA, Abdel-Tawab H., MOHAFRASH, Samia M. M. et CHANDRASEKARAN, Natarajan, 2018. Safety of Natural Insecticides: Toxic Effects on Experimental Animals. In : *BioMed Research International*. 2018. Vol. 2018, p. 4308054.

MSAADA, Kamel, SALEM, Nidhal, SONIA, Tammar, MAJDI, Hammami, SAHARKHIZ, Mohamed, DEBICHE, Nizar, LIMAM, Ferid et MARZOUK, Brahim, 2012. Essential Oil Composition of

Lavandula dentata, L. stoechas and L. multifida Cultivated in Tunisia. In : *Journal of essential oil-bearing plants JEOP*. 1 janvier 2012. Vol. 15, p. 1030-1039.

MULLA, Mirs S. et SU, Tianyun, 1999. ACTIVITY AND BIOLOGICAL EFFECTS OF NEEM PRODUCTS AGAINST ARTHROPODS OF MEDICAL AND VETERINARY IMPORTANCE. In : *Journal of the American Mosquito Control Association*. 1999. Vol. 15, n° 2, p. 133-152.

MÜLLER, Günter C., JUNNILA, Amy, BUTLER, Jerry, KRAVCHENKO, Vassiliy D., REVAY, Edita E., WEISS, Robert W. et SCHLEIN, Yosef, 2009. Efficacy of the botanical repellents geraniol, linalool, and citronella against mosquitoes. In : *Journal of Vector Ecology: Journal of the Society for Vector Ecology*. juin 2009. Vol. 34, n° 1, p. 2-8.

MÜLLER, Günter C., JUNNILA, Amy, KRAVCHENKO, Vasiliy D., REVAY, Edita E., BUTLERS, Jerry et SCHLEIN, Yosef, 2008. Indoor protection against mosquito and sand fly bites: a comparison between citronella, linalool, and geraniol candles. In : *Journal of the American Mosquito Control Association*. mars 2008. Vol. 24, n° 1, p. 150-153.

MURATA, Atsuo, OBA, Shigeo, ISHIKAWA, Takeshi et HIRATA, Mitsuho, 1982. Vapor-Liquid Equilibria and Distillation of Mixtures of Geraniol, Nerol and Citronellol. In : *Kagaku Kogaku Ronbunshu*. 1982. Vol. 8, n° 6, p. 655-658.

NAGAR, Abhishek, CHATTERJEE, Arnab, UR REHMAN, Laiq, AHMAD, Ateeque et TANDON, Sudeep, 2015. Comparative extraction and enrichment techniques for pyrethrins from flowers of Chrysanthemum cinerariaefolium. In : *Industrial Crops and Products*. 15 décembre 2015. Vol. 76, p. 955-960.

NICOLAIDES, N., FU, H. C. et RICE, G. R., 1968. The skin surface lipids of man compared with those of eighteen species of animals. In : *The Journal of Investigative Dermatology*. août 1968. Vol. 51, n° 2, p. 83-89.

OKUMU, Fredros O., KNOLS, Bart G. J. et FILLINGER, Ulrike, 2007. Larvicidal effects of a neem (Azadirachta indica) oil formulation on the malaria vector Anopheles gambiae. In : *Malaria Journal*. 22 mai 2007. Vol. 6, p. 63.

OMOLO, Maurice O., OKINYO, Denis, NDIEGE, Isaiah O., LWANDE, Wilber et HASSANALI, Ahmed, 2004. Repellency of essential oils of some Kenyan plants against Anopheles gambiae. In : *Phytochemistry*. octobre 2004. Vol. 65, n° 20, p. 2797-2802.

OMS, 2002. *Traditional Medicine Strategy*. Geneva, Switzerland. World Health Organization.

OMS, 2004. *WHO Guidelines on Safety Monitoring of Herbal Medicines in Pharmacovigilance Systems*. Geneva, Switzerland. World Health Organization.

ORTIZ DE ELGUEA-CULEBRAS, Gonzalo, SÁNCHEZ-VIOQUE, Raúl, BERRUGA, María Isabel, HERRAIZ-PENALVER, David, GONZÁLEZ-COLOMA, Azucena, ANDRÉS, María Fé et SANTANA-MÉRIDAS, Omar, 2018. Biocidal Potential and Chemical Composition of Industrial Essential Oils from Hyssopus officinalis, Lavandula x intermedia var. Super, and Santolina chamaecyparissus. In : *Chemistry & Biodiversity*. janvier 2018. Vol. 15, n° 1.

PAGE, Stephen W, 2008. Chapter 10 - Antiparasitic drugs. In : MADDISON, JILL E, PAGE, STEPHEN W et CHURCH, DAVID B (éd.), *Small Animal Clinical Pharmacology (Second Edition)* [en ligne]. Edinburgh : W.B. Saunders. p. 198-260. [Consulté le 29 octobre 2019]. ISBN 978-0-7020-2858-8. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780702028588500129>.

PARK, Byeoung-Soo, CHOI, Won-Sik, KIM, Jeong-Han, KIM, Kap-Ho et LEE, Sung-Eun, 2005. Monoterpenes from thyme (*Thymus vulgaris*) as potential mosquito repellents. In : *Journal of the American Mosquito Control Association*. mars 2005. Vol. 21, n° 1, p. 80-83.

PATEL, Shradha M., NAGULAPALLI VENKATA, Kalyan C., BHATTACHARYYA, Piyali, SETHI, Gautam et BISHAYEE, Anupam, 2016. Potential of neem (*Azadirachta indica* L.) for prevention and treatment of oncologic diseases. In : *Seminars in Cancer Biology*. 1 octobre 2016. Vol. 40-41, p. 100-115.

PAVAN, Barbara, DALPIAZ, Alessandro, MARANI, Luca, BEGGIATO, Sarah, FERRARO, Luca, CANISTRO, Donatella, PAOLINI, Moreno, VIVARELLI, Fabio, VALERII, Maria C., COMPARONE, Antonietta, DE FAZIO, Luigia et SPISNI, Enzo, 2018. Geraniol Pharmacokinetics, Bioavailability and Its Multiple Effects on the Liver Antioxidant and Xenobiotic-Metabolizing Enzymes. In : *Frontiers in Pharmacology* [en ligne]. 25 janvier 2018. Vol. 9. [Consulté le 11 novembre 2019]. Disponible à l'adresse : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5788896/>.

PERRUCCI, S., CIONI, P. L., CASCELLA, A. et MACCHIONI, F., 1997. Therapeutic efficacy of linalool for the topical treatment of parasitic otitis caused by *Psoroptes cuniculi* in the rabbit and in the goat. In : *Medical and Veterinary Entomology*. juillet 1997. Vol. 11, n° 3, p. 300-302.

PERRUCCI, S., CIONI, P. L., FLAMINI, G., MORELLI, I. et MACCHIONI, G., 1994. Acaricidal agents of natural origin against *Psoroptes cuniculi*. In : *Parassitologia*. décembre 1994. Vol. 36, n° 3, p. 269-271.

PERRUCCI, S., MACCHIONI, G., CIONI, P. L., FLAMINI, G. et MORELLI, I., 1995. Structure/activity relationship of some natural monoterpenes as acaricides against *Psoroptes cuniculi*. In : *Journal of Natural Products*. août 1995. Vol. 58, n° 8, p. 1261-1264.

PERRUCCI, Stefania, MACCHIONI, G., CIONI, P., FLAMINI, Guido, MORELLI, I. et TACCINI, F., 1996. The activity of volatile compounds from *Lavandula angustifolia* against *Psoroptes cuniculi*. In : *Phytotherapy Research*. 1 février 1996. Vol. 10, p. 5-8.

PLUMLEE, Konnie H., 2004. Chapter 20 - Household and Industrial Products. In : PLUMLEE, Konnie H. (éd.), *Clinical Veterinary Toxicology* [en ligne]. Saint Louis : Mosby. p. 139-176. [Consulté le 10 octobre 2019]. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B032301125X500236>.

POHLIT, Adrian Martin, LOPES, Norberto Peporine, GAMA, Renata Antonaci, TADEI, Wanderli Pedro et NETO, Valter Ferreira de Andrade, 2011. Patent literature on mosquito repellent inventions which contain plant essential oils--a review. In : *Planta Medica*. avril 2011. Vol. 77, n° 6, p. 598-617.

PRIESTLEY, C. M., BURGESS, I. F. et WILLIAMSON, E. M., 2006. Lethality of essential oil constituents towards the human louse, *Pediculus humanus*, and its eggs. In : *Fitoterapia*. juin 2006. Vol. 77, n° 4, p. 303-309.

PUBCHEM, 2018. PubChem database - Pyrethrins. In : *National Center for Biotechnology Information* [en ligne]. juin 2018. Disponible à l'adresse : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pyrethrins#section=NIOSH-Toxicity-Data&fullscreen=true>.

PUBCHEM, 2019. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database - Linalool. In : [en ligne]. novembre 2019. Disponible à l'adresse : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Linalool>.

RAINA, V., SRIVASTAVA, Santosh, AGGARWAL, K., KV, Syamasundar et KHANUJA, Suman, 2003. Essential oil composition of *Cymbopogon martinii* from different places in India. In : *Flavour and Fragrance Journal - FLAVOUR FRAG J*. 1 juillet 2003. Vol. 18, p. 312-315.

RASTOGI, S. C., HEYDORN, S., JOHANSEN, J. D. et BASKETTER, D. A., 2001. Fragrance chemicals in domestic and occupational products. In : *Contact Dermatitis*. octobre 2001. Vol. 45, n° 4, p. 221-225.

REEVES, Will K. et MILLER, Myrna M., 2010. Aqueous 2% geraniol as a mosquito repellent failed against *Aedes aegypti* on ponies. In : *Journal of the American Mosquito Control Association*. septembre 2010. Vol. 26, n° 3, p. 340-341.

RIBBANDS, C. R., 1946. Repellency of pyrethrum and lethane sprays to mosquitos. In : *Bulletin of Entomological Research*. septembre 1946. Vol. 37, n° 2, p. 163-172.

RIBEIRO, Francisco De Assis, CORREIA, Thaís R., FERNANDES, Julio Israel, MELO, Raquel M. P. Dos S., VIEIRA, Vanessa P. Da C., BEZERRA, Luciana De L. et SCOTT, Fabio B., 2008. [Activity of neem extract on the embryonary development of *Ctenocephalides felis felis* (Bouché, 1835) (Siphonaptera: Pulicidae)]. In : *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinaria = Brazilian Journal of Veterinary Parasitology: Orgao Oficial Do Colegio Brasileiro De Parasitologia Veterinaria*. septembre 2008. Vol. 17 Suppl 1, p. 87-91.

RICE, Pamela et COATS, Joel, 1994. Insecticidal properties of monoterpenoid derivatives to the house fly (Diptera: Muscidae) and red flour beetle (Coleoptera: Tenebrionidae). In : *Pesticide Science*. 1 juillet 1994. Vol. 41, p. 195-202.

RIVIERE, Jim E. et PAPICH, Mark G., 2013a. Chapter 2 - Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination. In : *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 10th Edition. S.l. : John Wiley & Sons. p. 11-46.

RIVIERE, Jim E. et PAPICH, Mark G., 2013b. Chapter 48 - Dermatopharmacology : Drugs Acting Locally on the Skin. In : *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. S.l. : John Wiley & Sons. p. 1247-1272.

ROBINSON, G. G., 1942. The penetration of pyrethrum through the cuticle of the tick, *Ornithodoros moubata* Murray (Argasidae). In : *Parasitology*. mai 1942. Vol. 34, n° 1, p. 113-121.

RODRIGUEZ, Stacy D., DRAKE, Lisa L., PRICE, David P., HAMMOND, John I. et HANSEN, Immo A., 2015. The Efficacy of Some Commercially Available Insect Repellents for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). In : *Journal of Insect Science (Online)*. 2015. Vol. 15, p. 140.

ROSADO-AGUILAR, J. A., ARJONA-CAMBRANES, K., TORRES-ACOSTA, J. F. J., RODRÍGUEZ-VIVAS, R. I., BOLIO-GONZÁLEZ, M. E., ORTEGA-PACHECO, A., ALZINA-LÓPEZ, A., GUTIÉRREZ-RUIZ, E. J., GUTIÉRREZ-BLANCO, E. et AGUILAR-CABALLERO, A. J., 2017. Plant products and secondary metabolites with acaricide activity against ticks. In : *Veterinary Parasitology*. 30 avril 2017. Vol. 238, p. 66-76.

SAGAR, S. K. et SEHGAL, S. S., 1996. Effects of aqueous extract of deoiled neem (*Azadirachta Indica* A. juss) seed kernel and karanja (*Pongamia Glabra* vent) seed kernel against *Culex quinquefasciatus*. In : *The Journal of Communicable Diseases*. décembre 1996. Vol. 28, n° 4, p. 260-269.

SALEEM, Sumaira, MUHAMMAD, Gulzar, HUSSAIN, Muhammad Ajaz et BUKHARI, Syed Nasir Abbas, 2018. A comprehensive review of phytochemical profile, bioactives for pharmaceuticals, and pharmacological attributes of *Azadirachta indica*. In : *Phytotherapy research: PTR*. juillet 2018. Vol. 32, n° 7, p. 1241-1272.

SANDS, B., ELLSE, L. et WALL, R., 2016. Residual and ovicidal efficacy of essential oil-based formulations in vitro against the donkey chewing louse *Bovicola ocellatus*. In : *Medical and Veterinary Entomology*. mars 2016. Vol. 30, n° 1, p. 78-84.

SCHMAHL, Günter, AL-RASHEID, Khaled, ABDEL-GHAFFAR, Fathy, KLIMPEL, Sven et MEHLHORN, Heinz, 2010. The efficacy of neem seed extracts (Tre-san, MiteStop on a broad spectrum of pests and parasites. In : *Parasitology research*. 1 mai 2010. Vol. 107, p. 261-9.

SCHMUTTERER, H., 1990. Properties and potential of natural pesticides from the neem tree, *Azadirachta indica*. In : *Annual Review of Entomology*. 1990. Vol. 35, p. 271-297.

SEMMLER, Margit, ABDEL-GHAFFAR, Fathy, SCHMIDT, Jürgen et MEHLHORN, Heinz, 2014. Evaluation of biological and chemical insect repellents and their potential adverse effects. In : *Parasitology Research*. janvier 2014. Vol. 113, n° 1, p. 185-188.

SHARMA, R. N. et SAXENA, K. N., 1974. Orientation and developmental inhibition in the housefly by certain terpenoids. In : *Journal of Medical Entomology*. 25 novembre 1974. Vol. 11, n° 5, p. 617-621.

SHARMA, S. K., DUA, V. K. et SHARMA, V. P., 1995. Field studies on the mosquito repellent action of neem oil. In : *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. mars 1995. Vol. 26, n° 1, p. 180-182.

SHARMA, V. P. et ANSARI, M. A., 1994. Personal protection from mosquitoes (Diptera: Culicidae) by burning neem oil in kerosene. In : *Journal of Medical Entomology*. mai 1994. Vol. 31, n° 3, p. 505-507.

SHARMA, V. P., ANSARI, M. A. et RAZDAN, R. K., 1993. Mosquito repellent action of neem (*Azadirachta indica*) oil. In : *Journal of the American Mosquito Control Association*. septembre 1993. Vol. 9, n° 3, p. 359-360.

SIRAK-WIZEMAN, M., FAIMAN, R., AL-JAWABREH, A. et WARBURG, A., 2008. Control of phlebotomine sandflies in confined spaces using diffusible repellents and insecticides. In : *Medical and Veterinary Entomology*. décembre 2008. Vol. 22, n° 4, p. 405-412.

SIROKA, Z. et SVOBODOVA, Z., 2013. The toxicity and adverse effects of selected drugs in animals--overview. In : *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2013. Vol. 16, n° 1, p. 181-191.

SPECOS, M. M. Miró, GARCÍA, J. J., TORNESELLO, J., MARINO, P., VECCHIA, M. Della, TESORIERO, M. V. Defain et HERMIDA, L. G., 2010. Microencapsulated citronella oil for mosquito repellent finishing of cotton textiles. In : *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. octobre 2010. Vol. 104, n° 10, p. 653-658.

SRINIVASAN, R. et KALYANASUNDARAM, M., 2001. Relative efficacy of DEPA and neem oil for repellent activity against *Phlebotomus papatasi*, the vector of leishmaniasis. In : *The Journal of Communicable Diseases*. septembre 2001. Vol. 33, n° 3, p. 180-184.

SRIVASTAVA, Dr et BHATT, Rajendra, 1994. Field evaluation of mosquito repellent action of neem oil. In : *Indian journal of malariology*. 1 octobre 1994. Vol. 31, p. 122-5.

ŠTEFANIDESOVÁ, Katarína, ŠKULTÉTY, Ľudovít, SPARAGANO, Olivier A. E. et ŠPITALSKÁ, Eva, 2017. The repellent efficacy of eleven essential oils against adult *Dermacentor reticulatus* ticks. In : *Ticks and Tick-Borne Diseases*. 2017. Vol. 8, n° 5, p. 780-786.

SU, T. et MULLA, M. S., 1998. Antifeedancy of neem products containing Azadirachtin against *Culex tarsalis* and *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). In : *Journal of Vector Ecology: Journal of the Society for Vector Ecology*. décembre 1998. Vol. 23, n° 2, p. 114-122.

SUTTON, N. M., BATES, N. et CAMPBELL, A., 2009. Apparent adverse reactions to neem (margosa) oil in cats. In : *The Veterinary Record*. 9 mai 2009. Vol. 164, n° 19, p. 592-593.

SUTTON, Nicholas M., BATES, Nicola et CAMPBELL, Alexander, 2007. Clinical effects and outcome of feline permethrin spot-on poisonings reported to the Veterinary Poisons Information Service (VPIS), London. In : *Journal of Feline Medicine and Surgery*. août 2007. Vol. 9, n° 4, p. 335-339.

SYED, Zainulabeuddin et LEAL, Walter S., 2008. Mosquitoes smell and avoid the insect repellent DEET. In : *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008. Vol. 105, n° 36, p. 13598-13603.

TABARI, Mohaddeseh Abouhosseini, YOUSSEFI, Mohammad Reza, ESFANDIARI, Aryan et BENELLI, Giovanni, 2017. Toxicity of β -citronellol, geraniol and linalool from *Pelargonium*

roseum essential oil against the West Nile and filariasis vector *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). In : *Research in Veterinary Science*. octobre 2017. Vol. 114, p. 36-40.

TABARI, Mohaddeseh Abouhosseini, YOUSSEFI, Mohammad Reza, MAGGI, Filippo et BENELLI, Giovanni, 2017. Toxic and repellent activity of selected monoterpenoids (thymol, carvacrol and linalool) against the castor bean tick, *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae). In : *Veterinary Parasitology*. 15 octobre 2017. Vol. 245, p. 86-91.

TAHERIAN, Abbas Ali, VAFAEI, Abbas Ali et AMERI, Javad, 2012. Opiate System Mediate the Antinociceptive Effects of *Coriandrum sativum* in Mice. In : *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*. 2012. Vol. 11, n° 2, p. 679-688.

TALBERT, R. et WALL, R., 2012. Toxicity of essential and non-essential oils against the chewing louse, *Bovicola* (Werneckiella) *ocellatus*. In : *Research in Veterinary Science*. octobre 2012. Vol. 93, n° 2, p. 831-835.

TAVARES, Melanie, DA SILVA, Márcio Robert Mattos, DE OLIVEIRA DE SIQUEIRA, Luciana Betzler, RODRIGUES, Raphaela Aparecida Schuenck, BODJOLLE-D'ALMEIDA, Lolita, DOS SANTOS, Elisabete Pereira et RICCI-JÚNIOR, Eduardo, 2018. Trends in insect repellent formulations: A review. In : *International Journal of Pharmaceutics*. 25 mars 2018. Vol. 539, n° 1-2, p. 190-209.

TAWATSIN, A., WRATTEN, S. D., SCOTT, R. R., THAVARA, U. et TECHADAMRONGSIN, Y., 2001. Repellency of volatile oils from plants against three mosquito vectors. In : *Journal of Vector Ecology: Journal of the Society for Vector Ecology*. juin 2001. Vol. 26, n° 1, p. 76-82.

TAYLOR, M. A., 2001. Recent developments in ectoparasitocides. In : *Veterinary Journal (London, England: 1997)*. mai 2001. Vol. 161, n° 3, p. 253-268.

THORSELL, W., MIKIVER, A., MALANDER, I. et TUNÓN, H., 1998. Efficacy of plant extracts and oils as mosquito repellents. In : *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. août 1998. Vol. 5, n° 4, p. 311-323.

THORSELL, W., MIKIVER, A. et TUNÓN, H., 2006. Repelling properties of some plant materials on the tick *Ixodes ricinus* L. In : *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*. janvier 2006. Vol. 13, n° 1-2, p. 132-134.

TISSERAND, Robert et YOUNG, Rodney, 2013a. Chapter 13 - Essential oil profiles. In : *Essential Oil Safety - E-Book: A Guide for Health Care Professionals*. S.l. : Elsevier Health Sciences. p. 324-328.

TISSERAND, Robert et YOUNG, Rodney, 2013b. Chapter 14 - Constituent profiles. In : *Essential Oil Safety - E-Book: A Guide for Health Care Professionals*. S.l. : Elsevier Health Sciences. p. 584-588.

TRABOULSI, Abdallah F., EL-HAJ, Samih, TUENI, Marie, TAOUBI, Khalil, NADER, Natalie Abi et MRAD, Abir, 2005. Repellency and toxicity of aromatic plant extracts against the mosquito *Culex pipiens molestus* (Diptera: Culicidae). In : *Pest Management Science*. juin 2005. Vol. 61, n° 6, p. 597-604.

TRAINA, Oliver, CAFARCHIA, Claudia, CAPELLI, Gioia, IACOBELLIS, Nicola Sante et OTRANTO, Domenico, 2005. In vitro Acaricidal Activity of Four Monoterpenes and Solvents Against *Otodectes Cynotis* (Acari: Psoroptidae). In : *Experimental & applied acarology*. 1 février 2005. Vol. 37, p. 141-6.

UJVÁRY, István, 2010. Chapter 3 - Pest Control Agents from Natural Products. In : KRIEGER, Robert (éd.), *Hayes' Handbook of Pesticide Toxicology (Third Edition)* [en ligne]. New York : Academic Press. p. 119-229. [Consulté le 29 octobre 2019]. ISBN 978-0-12-374367-1. Disponible à l'adresse : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123743671000033>.

VALECHA, N., ANSARI, M. A., PRABHU, S. et RAZDAN, R. K., 1996. Preliminary evaluation of safety aspects of neem oil in kerosene lamp. In : *Indian Journal of Malariology*. septembre 1996. Vol. 33, n° 3, p. 139-143.

VALENTINE, W. M., 1990. Toxicology of selected pesticides, drugs, and chemicals. Pyrethrin and pyrethroid insecticides. In : *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*. mars 1990. Vol. 20, n° 2, p. 375-382.

VATANDOOST, H. et VAZIRI, V. M., 2004. Larvicidal activity of a neem tree extract (Neemarin) against mosquito larvae in the Islamic Republic of Iran. In : *Eastern Mediterranean Health Journal = La Revue De Sante De La Mediterranee Orientale = Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit*. septembre 2004. Vol. 10, n° 4-5, p. 573-581.

WEBB, Ralph E., HINEBAUGH, Mark A., LINDQUIST, Richard K. et JACOBSON, Martin, 1983. Evaluation of Aqueous Solution of Neem Seed Extract Against *Liriomyza sativae* and *L. trifolii* (Diptera: Agromyzidae). In : *Journal of Economic Entomology*. 1 avril 1983. Vol. 76, n° 2, p. 357-362.

WHITEHEAD, G. B., 1959. Pyrethrum resistance conferred by resistance to DDT in the blue tick. In : *Nature*. 1 août 1959. Vol. 184(Suppl 6), p. 378-379. DOI 10.1038/184378a0.

WITCHEY-LAKSHMANAN, null, 1999. Long-acting control of ectoparasites: a review of collar technologies for companion animals. In : *Advanced Drug Delivery Reviews*. 26 juillet 1999. Vol. 38, n° 2, p. 113-122.

WYNN, Susan G. et FOUGERE, Barbara, 2006a. Chapter 1 - Introduction: Why Use Herbs? In : *Veterinary Herbal Medicine*. S.l. : Elsevier Health Sciences. p. 1-6. ISBN 978-0-323-02998-8.

WYNN, Susan G. et FOUGERE, Barbara, 2006b. Chapter 4 -The Roots of Veterinary Botanical Medicine. In : *Veterinary Herbal Medicine*. S.l. : Elsevier Health Sciences. p. 33-49.

WYNN, Susan G. et FOUGERE, Barbara, 2006c. Chapter 19 -Approaches in Veterinary Herbal Medicine Prescribing. In : *Veterinary Herbal Medicine*. S.l. : Elsevier Health Sciences. p. 275-290.

XUE, Rui-De, ALI, Arshad et BARNARD, Donald R., 2003. Laboratory evaluation of toxicity of 16 insect repellents in aerosol sprays to adult mosquitoes. In : *Journal of the American Mosquito Control Association*. septembre 2003. Vol. 19, n° 3, p. 271-274.

YANG, Young-Cheol, LEE, Hoi-Seon, LEE, Si Hyeock, CLARK, J. Marshall et AHN, Young-Joon, 2005. Ovicidal and adulticidal activities of *Cinnamomum zeylanicum* bark essential oil compounds and related compounds against *Pediculus humanus capitis* (Anoplura: Pediculidae). In : *International Journal for Parasitology*. décembre 2005. Vol. 35, n° 14, p. 1595-1600.

YONGHUA, Du, ZHONGQIONG, Yin et ZHONGHUI, Pu, 2007. Acaricidal activity of neem oil against *Sarcoptes scabiei* var. *cuniculi* larvae in vitro. In : *China Veterinary Science* [en ligne]. 2007. [Consulté le 13 octobre 2019]. Disponible à l'adresse : <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=CN2008001106>.

ZHAO, Jianzhi, BAO, Xiaoming, LI, Chen, SHEN, Yu et HOU, Jin, 2016. Improving monoterpene geraniol production through geranyl diphosphate synthesis regulation in *Saccharomyces cerevisiae*. In : *Applied Microbiology and Biotechnology*. mai 2016. Vol. 100, n° 10, p. 4561-4571. DOI 10.1007/s00253-016-7375-1.

Références juridiques :

Arrêté du 19 mai 2004 relatif au contrôle de la mise sur le marché des substances actives biocides et à l'autorisation de mise sur le marché des produits biocides », sur *Legifrance* [en ligne], [consulté le 15 novembre 2019].

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000251018&categorieLien=id>

Code de la santé publique - Article L5111-1, sur *Legifrance* [en ligne], [consulté le 4 juillet 2019].

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867&dateTexte=20100225>

Code de la santé publique - Article L5121-1, sur *Legifrance* [en ligne], [consulté le 21 octobre 2019].

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000037950971&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20190101>

Code de la santé publique - Article L5141-1, sur *Legifrance* [en ligne], [consulté le 5 juillet 2019].

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006690187&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20000622>

Code de la santé publique - Article L5141-2, sur *Legifrance* [en ligne], [consulté le 21 juillet 2019].

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000024198071&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110618>

Code de la santé publique - Article R5141-20, sur *Legifrance* [en ligne], [consulté le 21 octobre 2019].

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000033365710&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20170101>

Décret n° 2013-752 du 16 août 2013 portant diverses dispositions relatives aux médicaments vétérinaires et aux établissements pharmaceutiques vétérinaires, sur *Legifrance* [en ligne],

[consulté le 21 octobre 2019].

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027845643&categorieLien=id>

Décret n° 2015-1172 du 22 septembre 2015 pris pour l'application de l'article L. 5141-8 du code de la santé publique, sur *Legifrance* [en ligne], publié le 22 septembre 2015, [consulté le 21 octobre 2019].

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000031204301&categorieLien=id>

Directive 2001/82/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments vétérinaires, sur *Eur-Lex* [en ligne], [consulté le 15 décembre 2019]. <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/82/oj/fra>

Règlement (UE) n° 528/2012 du Parlement européen et du Conseil du 22 mai 2012 concernant la mise à disposition sur le marché et l'utilisation des produits biocides », sur *Eur-Lex* [en ligne], [consulté le 12 juillet 2019]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/fr/ALL/?uri=CELEX%3A32012R0528>

Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006 (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), sur *Eur-Lex* [en ligne], publié le 31 décembre 2008, [consulté le 15 octobre 2019]. <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj/fra>

Règlement (UE) 2019/6 du Parlement européen et du Conseil du 11 décembre 2018 relatif aux médicaments vétérinaires et abrogeant la directive 2001/82/CE (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE), sur *Eur-Lex* [en ligne], publié le 7 janvier 2019, [consulté le 5 juillet 2019]. <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/6/oj/fra>

Règlement d'exécution (UE) 2017/2005 de la Commission du 8 novembre 2017 portant approbation de l'extrait de margousier, huile pressée à froid de graines décortiquées d'*Azadirachta indica* extraite au dioxyde de carbone supercritique, en tant que substance active existante destinée à être utilisée dans des produits biocides du type 19, sur *Eur-Lex* [en ligne], [consulté le 15 octobre 2019]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/ALL/?uri=CELEX%3A32017R2005>

Annexes

Annexe 1 : Types de produits biocides et leur description extrait de l'Annexe V du règlement (UE) No.528/2012

Numéro	Type de produits	Description
Groupe 1: désinfectants Ces types de produits ne comprennent pas les produits nettoyants qui ne sont pas destinés à avoir un effet biocide, notamment la lessive liquide, la lessive en poudre et les produits similaires.		
TP 1	Hygiène humaine	Les produits de cette catégorie sont des produits biocides utilisés pour l'hygiène humaine, appliqués sur la peau humaine ou le cuir chevelu ou en contact avec celle-ci ou celui-ci, dans le but principal de désinfecter la peau ou le cuir chevelu.
TP 2	Désinfectants et produits algicides non destinés à l'application directe sur des êtres humains ou des animaux	<p>Utilisés pour désinfecter les surfaces, les matériaux, les équipements et le mobilier qui ne sont pas utilisés en contact direct avec les denrées alimentaires ou les aliments pour animaux. Les lieux d'utilisation incluent notamment les piscines, les aquariums, les eaux de bassin et les autres eaux, les systèmes de climatisation, ainsi que les murs et sols dans les lieux privés, publics et industriels et dans d'autres lieux d'activités professionnelles.</p> <p>Utilisés pour désinfecter l'air, les eaux non utilisées pour la consommation humaine ou animale, les toilettes chimiques, les eaux usées, les déchets d'hôpitaux et le sol.</p> <p>Utilisés comme produits algicides pour le traitement des piscines, des aquariums et des autres eaux, ainsi que pour le traitement curatif des matériaux de construction.</p> <p>Utilisés pour être incorporés dans les textiles, les tissus, les masques, les peintures et d'autres articles ou matériaux, afin de produire des articles traités possédant des propriétés désinfectantes.</p>

TP 3	Hygiène vétérinaire	Utilisés pour l'hygiène vétérinaire, tels que désinfectants, savons désinfectants, produits d'hygiène buccale ou corporelle ou ayant une fonction antimicrobienne. Utilisés pour désinfecter les matériaux et surfaces associés à l'hébergement ou au transport des animaux.
TP 4	Surfaces en contact avec les denrées alimentaires et les aliments pour animaux	Utilisés pour désinfecter le matériel, les conteneurs, les ustensiles de consommation, les surfaces ou conduits utilisés pour la production, le transport, le stockage ou la consommation de denrées alimentaires ou d'aliments pour animaux (y compris l'eau potable) destinés aux hommes ou aux animaux. Utilisés pour l'imprégnation des matériaux susceptibles d'entrer en contact avec des denrées alimentaires.
TP 5	Eau potable	Utilisés pour désinfecter l'eau potable destinée aux hommes et aux animaux.
Numéro	Type de produits	Description
Groupe 2: produits de protection Sauf indication contraire, ces types de produits ne concernent que des produits visant à prévenir le développement microbien et le développement des algues.		
TP 6	Protection des produits pendant le stockage	Utilisés pour protéger les produits manufacturés, autres que les denrées alimentaires, les aliments pour animaux, les produits cosmétiques, les médicaments ou les dispositifs médicaux, par la maîtrise des altérations microbiennes afin de garantir leur durée de conservation. Utilisés comme produits de protection pour le stockage ou l'utilisation d'appâts rodenticides, insecticides ou autres.
TP 7	Produits de protection pour les pellicules	Utilisés pour protéger les pellicules ou les revêtements par la maîtrise des altérations microbiennes ou de la croissance des algues afin de sauvegarder les propriétés initiales de la surface des matériaux ou objets tels que les peintures, les plastiques, les enduits étanches, les adhésifs muraux, les liants, les papiers et les œuvres d'art.

TP 8	Produits de protection du bois	Utilisés pour protéger le bois provenant de scieries, y compris pendant la phase de transformation dans la scierie, ou les produits du bois par la maîtrise des organismes qui détruisent ou déforment le bois, y compris les insectes. Ce type de produits comprend à la fois les produits de traitement préventifs et curatifs.
TP 9	Produits de protection des fibres, du cuir, du caoutchouc et des matériaux polymérisés	Utilisés pour protéger les matières fibreuses ou polymérisées telles que le cuir, le caoutchouc, le papier ou les produits textiles par la maîtrise des altérations microbiologiques. Ce type de produits comprend les produits biocides qui empêchent l'accumulation de microorganismes sur la surface des matériaux et qui préviennent ou empêchent la formation d'odeurs et/ou qui présentent d'autres types d'avantages.
TP 10	Produits de protection des matériaux de construction	Utilisés pour protéger les ouvrages de maçonnerie, les matériaux composites ou les matériaux de construction autres que le bois par la lutte contre les attaques microbiologiques et les algues.
TP 11	Produits de protection des liquides utilisés dans les systèmes de refroidissement et de fabrication	Utilisés pour protéger l'eau ou les autres liquides utilisés dans les systèmes de refroidissement et de fabrication par la lutte contre les organismes nuisibles tels que les microbes, les algues et les moules. Les produits utilisés pour désinfecter l'eau potable ou l'eau des piscines ne sont pas compris dans ce type de produits.
TP 12	Produits anti-biofilm	Utilisés pour prévenir ou lutter contre la formation d'un biofilm sur les matériaux, équipements et structures utilisés dans l'industrie, par exemple sur le bois et la pâte à papier ou les strates de sable poreuses dans l'industrie de l'extraction du pétrole.
TP 13	Produits de protection des fluides de travail ou de coupe	Produits pour lutter contre les altérations microbiennes des fluides utilisés pour le travail ou la coupe du métal, du verre ou d'autres matériaux.
Numéro	Type de produits	Description
Groupe 3: produits de lutte contre les nuisibles		

TP 14	Rodenticides	Utilisés pour lutter contre les souris, les rats ou autres rongeurs, par d'autres moyens qu'en les repoussant ou en les attirant.
TP 15	Avicides	Utilisés pour lutter contre les oiseaux, par d'autres moyens qu'en les repoussant ou en les attirant.
TP 16	Molluscicides, vermicides et produits utilisés pour lutter contre les autres invertébrés	Utilisés pour lutter contre les mollusques, les vers et les invertébrés non couverts par d'autres types de produits, par d'autres moyens qu'en les repoussant ou en les attirant.
TP 17	Piscicides	Utilisés pour lutter contre les poissons, par d'autres moyens qu'en les repoussant ou en les attirant.
TP 18	Insecticides, acaricides et produits utilisés pour lutter contre les autres arthropode	Utilisés pour lutter contre les arthropodes (tels que les insectes, les arachnides et les crustacés), par d'autres moyens qu'en les repoussant ou en les attirant.
TP 19	Répulsifs et appâts	Utilisés pour lutter contre les organismes nuisibles (qu'il s'agisse d'invertébrés comme les puces ou de vertébrés comme les oiseaux, les poissons ou les rongeurs), en les repoussant ou en les attirant, y compris les produits utilisés, pour l'hygiène humaine ou vétérinaire, directement sur la peau ou indirectement dans l'environnement de l'homme ou des animaux.
TP 20	Lutte contre d'autres vertébrés	Utilisés pour lutter contre les vertébrés autres que ceux déjà couverts par les autres types de produits de ce groupe, par d'autres moyens qu'en les repoussant ou en les attirant.
Numéro	Type de produits	Description
Groupe 4: autres produits biocides		
TP 21	Produits antisalissure	Utilisés pour lutter contre le développement et le dépôt d'organismes salissants (microbes et formes supérieures d'espèces végétales ou animales) sur les navires, le matériel d'aquaculture ou d'autres installations utilisées en milieu aquatique.
TP 22	Fluides utilisés pour l'embaumement et la taxidermie	Utilisés pour désinfecter et préserver la totalité ou certaines parties de cadavres humains ou animaux.

Annexe 2 : Liste des substances actives approuvées dans les produits biocides TP19 au 01/05/2019 (ANSES, 2019; ECHA, 2020).

Substances actives	Date d'approbation de la substance active	Directives d'inclusion
Méthylnonylcétone	1er mai 2014	2012-14-UE
N,N-diéthyl-méta-toluamide (DEET)	1er août 2012	2010-51-UE
(Z,E)-tetradeca-9,12-dienyl acetate (ZETDA)	1er février 2013	2011-12-UE
Acide nonanoïque	1er février 2013	2011-13-UE
Cis-tricos-9-ene	1er octobre 2014	2012-38-UE
Acide laurique	1er novembre 2015	(UE) 405-2014
Ethyl butylacetylaminopropionate (IR 3535)	1er novembre 2015	(UE) 406-2014
Extrait de margousier, huile pressée à froid de graines décortiquées d' <i>Azadirachta indica</i> extraite au dioxyde de carbone supercritique	1er avril 2019	(UE) 2017-2005
Acide décanoïque	1er septembre 2015	(UE) 90-2014

Annexe 3 : Exemples d'allégations de produits « frontières » conférant ou non le statut de médicament par présentation selon l'ANMV (ANMV, 2019)

Type de produit	Statut d'après agence nationale du médicament vétérinaire (ANMV)	Exemple d'allégations
Produits antiparasitaires de type insectifuge à appliquer sur l'animal	Non médicament	<ul style="list-style-type: none"> - Insectifuge - Repellant - Repousse les parasites - Empêche la reproduction des puces ou tiques - Empêche un comportement alimentaire normal de la puce
Produits antiparasitaires de type insecticide à appliquer sur l'animal, selon l'évaluation des caractéristiques propres du produit.	Médicament	<ul style="list-style-type: none"> - Insecticide - Agit sur le système nerveux ... - Effet létal - Tue, éradique, élimine...

Annexe 4 : Détail du protocole expérimental *in vitro* testant l'efficacité d'une pipette antiparasitaire à base de margosa réalisé par le laboratoire Ladybel

I. INTRODUCTION

Le produit testé est une pipette antiparasitaire portant la référence DR912/BA003/Essai01 et 164152 P79677. Il contient un total de 5% d'extrait de margosa comme substance active.

II. MATERIELS & METHODES

Les tests ont été réalisés en adéquation avec les recommandations de l'Union Européenne indiquées dans le document CA-Dec12-Doc.6.2.a des "Technical Notes Guidance on Product Evaluation" pour les produits de catégories TP18 & TP19 et sur les méthodes standards de l'OMS: WHO/VBC/81.814-815.

Tests sur puces

Pour cette expérience, des mâles et des femelles *Spilopsyllus cuniculi* fournis par Bio Espace laboratory (Montpellier, France) sont utilisés et *Ctenocephalides felis* fournis par Charles River (Ballina, Ireland). L'étude est menée dans un olfactomètre à quatre entrées décrit par Vet et al. (1983) selon le protocole référence Puce02 d'AB7. Ce type de dispositif permet d'évaluer strictement l'effet répulsif de l'odeur d'un produit (TP19 de la réglementation biocide), sans contact direct avec celui-ci pour éviter les biais liés à une éventuelle toxicité (TP18 de la réglementation biocide). Ce test in-vitro est une méthode viable permettant de limiter les tests de produits sur animaux. Pour résumer la méthode, dans chaque bras l'air bulle à travers le pot (60 mL) rempli d'eau distillée (30 mL) pour être humidifié, puis transite via le pot (60 mL) contenant le produit (10 g de collier) ou le contrôle (vide) avant d'entrer dans l'olfactomètre au centre duquel il est aspiré. Il se crée ainsi à l'intérieur de l'olfactomètre quatre zones odorantes distinctes, correspondant aux quatre bras de l'olfactomètre. Environ 20 puces (mâles ou femelles) sont introduites au centre de l'olfactomètre, puis toutes les 30 secondes pendant 20 minutes, le nombre de puces présentes dans chaque bras est comptabilisé. Le nombre total cumulé de puces pour chacune des deux odeurs (produit et contrôle) permet de calculer un indice comportemental selon la formule $I = (T-C) / (T+C)$ avec T le nombre total cumulé de puces dans les deux bras contenant l'odeur test et C le nombre total cumulé de puces dans les deux bras contenant l'odeur contrôle. Cet indice varie de -1 (répulsif) à +1 (attractif), les valeurs comprises entre -0.25 et +0.25 indiquant une absence d'effet comportemental de l'odeur du produit testé. La validité de l'effet comportemental est statistiquement vérifiée par un test de Mann-Whitney grâce au logiciel R. Les six différentes combinaisons possibles de positions de zones sont réalisées avec trois groupes de mâles et trois groupes de femelles. Les expériences ont été réalisées par BSc B. Duquesnoy le 07/01/2015 pour *S. cuniculi* et le 16/04/2015 pour *C. felis* au laboratoire d'entomologie d'AB7 innovation (Deyme, France).

Tests sur tiques

Pour cette expérience, des nymphes *Ixodes ricinus* fournis par Insect Services (Berlin, Allemagne) sont utilisés. L'étude est menée selon le protocole Tick01 inspiré de la publication de Dautel et al. (1999) mentionnée comme référence dans le document CA-Dec12-Doc.6.2.a. Pour résumer la méthode, un papier filtre (~10 cm²) traité ou non avec le produit à tester (~0.1 mL de produit) est fixé sur un ballon rempli d'eau (40±2°C). Une tige en verre horizontale est placée à 1-2mm devant le papier filtre. Une tique est déposée à ~2cm de l'extrémité de la tige de verre et le test est enclenché si la tique avance d'au moins 1cm en direction du ballon d'eau chaude jouant le rôle d'attractif. Trois étapes comportementales sont alors notées : marche jusqu'au bout de la tige (walk), accrochage sur le papier filtre (cling) et déplacement sur le papier filtre sans s'en laisser tomber (stay). Dix répliques minimum sont réalisés pour le contrôle et le produit testé. Pour chaque réponse comportementale, le test statistique du Chi carré est appliqué via le logiciel R, afin de comparer la significativité des réponses entre test et contrôle et ainsi statistiquement évaluer l'efficacité du produit. Les expériences ont été réalisées par Dr V. Harraca le 24/10/2014 au laboratoire d'entomologie d'AB7 innovation (Deyme, France).

III. RESULTATS & COMMENTAIRES

Résultats sur les puces (n=6 répliques)

Produit	Espèce	I moyen	I écart type
Pipette	<i>Spilopsyllus cuniculi</i>	-0,45	0,17
Pipette	<i>Ctenocephalides felis</i>	-0,42	0,25

Commentaires : Comme indiqué par les indices de répulsion moyen inférieurs à -0.25 et le résultat du test statistique (Mann-Whitney, W=0, p<0.001), nous pouvons considérer que l'odeur de la pipette antiparasitaire (DR912/BA003/Essai01 et 164152 P79677) repousse significativement les puces *S. cuniculi* et *C. felis*.

Résultats sur les tiques

	Start	Walk	Cling	Stay	N
Contrôle	100	100	92,3	92,3	13
test du Chi carré (ns=non significatif, **=p<0.01 & ***=p<0.001)	ns	**	**	**	**
Pipettes (DR912 /BA003 / Essai 01)	100	88,3	16,7	16,7	12

IV. CONCLUSION

Dans les conditions de cette expérience, avec les échantillons testés, les arthropodes utilisés et la méthodologie employée, la pipette antiparasitaire (DR912/BA003/Essai01 et 164152 P79677) a démontré une très bonne activité répulsive contre les puces et les tiques. En outre, l'extrait de margosa a aussi un effet insecticide connu qui pourrait augmenter l'efficacité antiparasitaire du collier, même si cette action n'a pas été testée et n'est pas revendiquée.

REFERENCES

Dautel, H., Kahl, O., Siems, K., Oppenrieder, M., Muller-Kuhrt, L. & Hilker, M. (1999) A novel test system for detection of tick repellents. *Entomologia Experimentalis et Applicata*, 91, 431-441.

Vet, L.E.M; Van Lanteren J.C.V; Heymans, M; Meelis, E. (1983) An airflow olfactometer for measuring olfactory response. *Physiological Entomology*. 8, 97-106.

Auteur : LAGARDE Alexis

Titre : Pertinence de l'utilisation des antiparasitaires externes à base de plantes chez les carnivores domestiques.

Résumé : Profitant d'une forte croissance de la phytothérapie vétérinaire dans nos sociétés, de nombreux antiparasitaires externes à base de plantes sont apparus sur le marché de l'animal de compagnie. Cette thèse dresse un inventaire de ces spécialités, synthétise les principales données scientifiques concernant leur efficacité et propose une réflexion sur leur réglementation, leur sécurité et leur usage en médecine vétérinaire. Elle montre que ces antiparasitaires à base de plantes, qui peuvent parfois apparaître implicitement aux yeux des consommateurs comme des médicaments vétérinaires, sont en fait des biocides répulsifs possédant leur propre réglementation. Ils ne peuvent pas revendiquer d'action létale sur les parasites et sont uniquement destinés à un usage préventif. Aucune étude n'est disponible concernant l'efficacité de protection et la durée d'action de ces produits sur les animaux de compagnies. Les données de la littérature montrent cependant que les substances végétales contenues dans ces biocides antiparasitaires possèdent une activité répulsive contre de nombreux parasites, mais cette action est de très courte durée. Pour ces raisons, leur utilisation ne peut s'envisager qu'en complément des médicaments antiparasitaires vétérinaires.

Mots clés : Phytothérapie, plantes, antiparasitaires externes, biocides

Title : Relevance of using external plant-based antiparasitic products in small animal veterinary medicine.

Abstract : Taking advantage of the strong growth of phytotherapy in our societies and in veterinary medicine, many external plant-based antiparasitic products have appeared on the pet market. This work provides an inventory of these products, synthesizes the main scientific data on their efficiency and discusses on their regulation, their safety and their use in veterinary medicine. Although these products may sometimes appear implicitly to consumers as veterinary drugs, they are in fact repellent biocides with its proper legislation. Hence, they cannot claim to have a lethal effect on parasites and are only intended for preventive use. No studies are available on the protective efficacy and duration of these products on small animals. However, scientific evidences shows that the herbal active ingredients contained in these pest control biocides have repellent activity against many ectoparasites, but this action is very short-lived. For these reasons, their use can only be considered as a complement to conventional veterinary anti-parasitic drugs.

Key-words : Phytotherapy, herbs, biocidal products, external antiparasitic drugs